

MARIANA CARLA SCHMITT

**HIPERTENSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES
PORTADORES DE TUMOR DO CÓRTEX ADRENAL
ANÁLISE DE 136 PACIENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, com área de concentração em Endocrinologia Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosana Marques Pereira

CURITIBA

2007



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente*

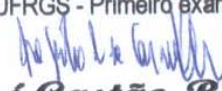
Parecer

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Mestranda **Mariana Carla Schmitt** em relação ao seu trabalho de Dissertação intitulado **"Hipertensão Arterial em Crianças e Adolescentes Portadores de Tumor do Córtex Adrenal: Análise de 136 Pacientes"** é de parecer favorável à **"Aprovação"** da aluna, habilitando-a ao título de **"Mestre"** em **Saúde da Criança e do Adolescente**, área de concentração em **Crescimento e Desenvolvimento**.

Curitiba, 04 de agosto de 2007.


Professor Luiz de Lacerda Filho
UFPR-UEP - Orientador e Presidente da Banca Examinadora


Professor Mauro Antonio Czepielewski
UFRGS - Primeiro examinador


Professor José Gastão Rocha de Carvalho
UFPR - Segundo examinador


Professor Ramolo Sandrini Neto
UFPR - Terceiro examinador


Professora Mônica Nunes Lima Cat
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

AGRADECIMENTOS

A todos que participaram e que participarão de meu envolvimento humano e profissional, meus reconhecimentos e meu eterno muito obrigada. Em especial,

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho.

Ao Professor Dr. Romolo Sandrini.

À Professora Dr.^a Rosana Marques Pereira.

À Professora Dr.^a Margaret Cristina da Silva Boguszewski.

À Professora Dr.^a Suzana Nesi França.

À Professora Dr.^a Mônica Nunes Lima Cat.

Ao Professor Dr. Izrail Cat.

À Dr.^a Gigliola Muller Pozzebon.

Aos colegas e professores do Curso de Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE QUADROS	ix
LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	xi
LISTA DE SINAIS CONVENCIONAIS	xiii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVOS	2
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 EMBRIOLOGIA DAS GLÂNDULAS ADRENAIS.....	3
2.2 ANATOMIA DAS GLÂNDULAS ADRENAIS	3
2.3 ESTEROIDOGENÊSE	4
2.3.1 Captação e Transporte Intracelular do Colesterol	6
2.3.2 Conversão do Colesterol em Pregnenolona.....	6
2.3.3 Sistema 3 β -hidroxiesteróide Desidrogenase (3 β -OHS)	7
2.3.4 17 α -Hidroxilase e 17,20-Liase (P450c17)	7
2.3.5 21-Hidroxilase (P450c21)	7
2.3.6 11 β -Hidroxilase, 18-Hidroxilase e 18-Oxidase (P450c11).....	8
2.4 CONTROLE DA SECREÇÃO DOS ESTERÓIDES	8
2.4.1 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenais	8
2.4.2 Sistema Renina-Angiotensina	9
2.4.3 Controle da Secreção dos Andrógenos Adrenais.....	11
2.5 EFEITOS BIOLÓGICOS DOS ESTERÓIDES.....	12
2.5.1 Glicocorticóides	12
2.5.2 Mineralocorticóides.....	13
2.5.3 Andrógenos	14
2.6 METABOLISMO DOS ESTERÓIDES	14
2.7 DROGAS INIBIDORAS DA SÍNTESE E AÇÃO DOS ESTERÓIDES	14

2.8	HIPERTENSÃO ARTERIAL	15
2.8.1	CrITÉrios DiagnÓsticos na Infância e Adolescência	15
2.8.2	Hipertensão Arterial Primária e Comorbidades	17
2.8.3	Hipertensão Arterial Secundária.....	18
2.8.4	Danos a Órgãos-Alvo	18
2.8.5	Tratamento Farmacológico da Hipertensão Arterial Infantil	19
2.8.6	Hipertensão Adrenocortical	19
2.8.6.1	Hiperaldosteronismo primário	20
2.8.6.2	Excesso de desoxicorticosterona (DOC)	23
2.8.6.3	Pseudo-hiperaldosteronismo primário.....	23
2.8.6.3.1	Síndrome do excesso aparente de mineralocorticóides	23
2.8.6.4	Pseudo-hiperaldosteronismo secundário	24
2.8.6.5	Hipercortisolismo primário e secundário	25
2.8.6.6	Conservação renal de sódio inapropriada.....	25
2.8.6.6.1	Síndrome de Liddle	25
2.8.6.6.2	Síndrome de Arnold-Healy-Gordon.....	26
2.8.6.7	Excesso de esteróides sexuais	26
2.9	TUMOR DO CÓRTEX ADRENAL	27
2.9.1	Epidemiologia	27
2.9.2	Etiologia	28
2.9.3	Quadro Clínico	30
2.9.4	Patologia.....	32
2.9.5	Diagnóstico	33
2.9.6	Estadiamento.....	33
2.9.7	Tratamento	34
2.9.8	Prognóstico.....	34
3	PACIENTES E MÉTODOS.....	36
3.1	CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO	36
3.2	POPULAÇÃO DE ESTUDO	36
3.2.1	Hipertensão Arterial	37
3.2.1.1	Persistência da hipertensão arterial	37

3.2.2	Índice de Massa Corporal.....	37
3.2.3	Formas Clínicas de TCA.....	37
3.2.4	Dosagens Laboratoriais.....	38
3.2.4.1	Exames de bioquímica do sangue	38
3.2.4.2	DHEA-S, cortisol e testosterona.....	39
3.2.4.3	Aldosterona	40
3.2.4.4	PRA	40
3.2.4.5	Esteróides urinários.....	40
3.2.5	Diagnóstico Histopatológico do TCA	41
3.2.6	Estadiamento Tumoral.....	41
3.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	41
3.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
4	RESULTADOS	43
4.1	DADOS DOS PACIENTES HIPERTENSOS.....	43
4.1.1	Sexo.....	43
4.1.2	Idade ao Diagnóstico	43
4.1.3	Tempo de Doença	43
4.1.4	Índice de Massa Corporal vs. Forma Clínica.....	44
4.1.5	Formas Clínicas.....	45
4.1.5.1	Forma clínica vs. histopatologia	45
4.1.5.2	Forma clínica vs. sexo.....	46
4.1.6	Exames Laboratoriais.....	46
4.1.7	Encefalopatia Hipertensiva	47
4.1.8	Histopatologia	49
4.1.9	Estadiamento.....	50
4.1.10	Evolução Clínica	50
4.1.11	Recidiva	51
4.2	ANÁLISE INTERGRUPOS (HIPERTENSOS vs. NORMOTENSOS).....	51
4.2.1	Sexo.....	51
4.2.2	Idade ao Diagnóstico	51
4.2.3	Índice de Massa Corporal.....	52

4.2.4	Formas Clínicas.....	53
4.2.5	Estadiamento.....	53
4.2.6	Óbito.....	54
4.3	MANEJO DA HIPERTENSÃO.....	55
4.4	DURAÇÃO DA HIPERTENSÃO NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.....	57
5	DISCUSSÃO	58
5.1	HIPERTENSÃO ARTERIAL E TCA.....	59
5.2	HIPERTENSÃO ARTERIAL E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL.....	60
5.3	ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA.....	61
5.4	HIPERTENSÃO ARTERIAL E ÓBITO.....	62
5.5	TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	63
5.6	HIPERTENSÃO ARTERIAL PERSISTENTE.....	63
6	CONCLUSÕES	65
	REFERÊNCIAS	66
	APÊNDICE 1 - DADOS GERAIS REFERENTES AOS PACIENTES HIPERTENSOS.....	73
	ANEXO 1 - TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/UFPR.....	86
	ANEXO 2 - NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL PARA MENINOS POR IDADE E PERCENTIL DE ESTATURA.....	88
	ANEXO 3 - NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL PARA MENINAS POR IDADE E PERCENTIL DE ESTATURA.....	90

LISTA DE TABELAS

1	DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO IMC vs. FORMA CLÍNICA (n = 73).....	44
2	EXAMES HORMONAIS: NÚMERO DE PACIENTES ANALISADOS E DE RESULTADOS ALTERADOS.....	47
3	ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO LOGÍSTICA) PARA A VARIÁVEL DEPENDENTE HIPERTENSÃO ARTERIAL.....	52
4	ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO LOGÍSTICA) PARA A VARIÁVEL DEPENDENTE ÓBITO.....	55
5	COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES ENTRE HIPERTENSOS E NORMOTENSOS.....	55
6	DURAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO.....	57

LISTA DE QUADROS

1	NOMENCLATURA DE ENZIMAS E GENES ENVOLVIDOS NA ESTEROIDOGENESE.....	6
2	CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS.....	17
3	VALORES DE REFERÊNCIA DAS DOSAGENS BIOQUÍMICAS.....	39
4	VALORES DE REFERÊNCIA DOS ESTERÓIDES PLASMÁTICOS	39
5	VALORES DE REFERÊNCIA DOS ESTERÓIDES URINÁRIOS.....	40
6	ESTADIAMENTO DO TCA EM CRIANÇAS	41
7	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM TCA E EH.....	48
8	DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS DE TCA E EH POR DÉCADA.....	48

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

GRÁFICO 1	TEMPO DE DOENÇA DE ACORDO COM O SEXO	44
GRÁFICO 2	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA	45
GRÁFICO 3	FREQÜÊNCIA E RELAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS DE ACORDO COM A HISTOPATOLOGIA (CARCINOMA vs. ADENOMA)	45
GRÁFICO 4	FREQÜÊNCIA E RELAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS DE ACORDO COM O SEXO	46
GRÁFICO 5	PROBABILIDADE DE ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA DE ACORDO COM OS NÍVEIS DE POTÁSSIO SÉRICO	49
GRÁFICO 6	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O SEXO E HISTOPATOLOGIA	49
GRÁFICO 7	DISTRIBUIÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE ACORDO COM O SEXO	50
GRÁFICO 8	HIPERTENSÃO ARTERIAL DE ACORDO COM O SEXO	51
GRÁFICO 9	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O IMC	52
GRÁFICO 10	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA	53
GRÁFICO 11	DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO	54
GRÁFICO 12	EVOLUÇÃO DE ACORDO COM A PRESSÃO ARTERIAL	54
FIGURA 1 - ESTEROIDOGENESE		5
FIGURA 2	EFEITO HIPOTENSOR DO CAPTOPRIL EM UM PACIENTE ADMITIDO NA UTI POR ENCEFALOPATIA HIPETENSIVA	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

17-KS	- 17-cetoesteróides
17-OHCS	- 17-hidroxicorticosteróides
17-OHP	- 17-hidroxiprogesterona
ACTH	- <i>Adrenocorticotropic hormone</i> (hormônio adrenocorticotrófico)
AMPc	- Monofosfato de adenosina cíclico
ANF	- <i>Atrial natriuretic factor</i> (fator natriurético atrial)
AT1	- Receptor para angiotensina II
ATP	- Trifosfato de adenosina
AVP	- Arginina vasopressina
CDC	- <i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CRH	- <i>Corticotropin releasing hormone</i> (hormônio liberador da corticotrofina)
DHEA	- Deidroepiandrosterona
DHEA-S	- Sulfato de deidroepiandrosterona
DNA	- <i>Desoxirribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucléico)
DOC	- Desoxicorticosterona
DZX	- Diazóxido
ECA	- Enzima conversora de angiotensina
EH	- Encefalopatia hipertensiva
FSM	- Furosemida
HA	- Hipertensão arterial
HAP	- Hiperaldosteronismo primário
HC	- Hospital de Clínicas
HDL	- Lipoproteína de alta densidade
IGF	- <i>Insuline-like growth factor</i> (fator de crescimento insulina-símile)
IMC	- Índice de massa corporal
K ⁺	- Potássio
LDL	- Lipoproteína de baixa densidade
MC	- Mineralocorticoide
Na ⁺	- Sódio
NaCl	- Cloreto de sódio
NCHS	- <i>National Center of Health Statistics</i>
OH	- Hidróxi
OR	- <i>Odds ratio</i>
P450scc	- Enzima de clivagem da cadeia lateral
PAD	- Pressão arterial diastólica
PAS	- Pressão arterial sistólica

POMC	- Pró-opiomelanocortina
PRA	- <i>Plasma renin activity</i> (atividade de renina plasmática)
RNA	- Ácido ribonucléico
RNAm	- RNA mensageiro
StAR	- <i>Steroidogenic acute regulatory protein</i> (proteína reguladora aguda esteroidogênica)
TCA	- Tumor do córtex adrenal
UEP	- Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VIP	- <i>Vasoactive intestinal peptide</i> (peptídeo vasoativo intestinal)
vs.	- Versus

LISTA DE SINAIS CONVENCIONAIS

- | | |
|------------------|---|
| - (hífen) | - O dado numérico é igual a zero não resultante de arredondamento. |
| ... (3 pontos) | - O dado é desconhecido ou não está disponível. |
| 0 ou 0,0 ou 0,00 | - O dado numérico é igual a zero não resultante de arredondamento e com valor inferior à metade da unidade adotada na tabela. |
| x (letra X) | - O dado foi omitido com a finalidade de evitar a sua individualização. |
| .. (2 pontos) | - Não se aplica dado numérico. |

RESUMO

Introdução: a incidência do tumor de córtex adrenal (TCA) em crianças e adolescentes nas regiões Sul e Sudeste do Brasil é 15 vezes maior do que a relatada em outros países. Embora a hipertensão arterial (HA) seja um sinal clínico comum à maioria dos pacientes, uma abordagem abrangente deste problema não foi publicada. **Objetivo:** descrever prevalência, história natural, manejo, duração após cirurgia e relação com sexo, índice de massa corporal (IMC), perfil hormonal, estadiamento do tumor e prognóstico. **Pacientes e Métodos:** foram revisados os prontuários de 136 pacientes atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Departamento de Pediatria da UFPR, no período de 1966 a 2006. Os seguintes parâmetros foram coletados: sexo, idade cronológica (IC), tempo entre primeiros sintomas e diagnóstico (TD), IMC, formas clínicas (virilizante - V, Cushing - C, mista - M e não-funcionante - NF), histologia e estadiamento do tumor, dosagens bioquímicas, esteróides urinários e plasmáticos, pressão arterial, encefalopatia hipertensiva (EH), duração da hipertensão arterial após a cirurgia e seu manejo. **Resultados:** 14 (11,4%) pacientes eram normotensos; 109 (88,6%) tinham hipertensão arterial: 79 meninas (72,5%) com mediana de idade de 34 meses (8 - 172) e 30 meninos (27,5%) com mediana de idade de 41 meses (12 - 189) ($p = 0,07$). O TD foi de 7 meses (0,2 - 108), não se observando diferença entre os sexos ($p = 0,92$). De 109 pacientes, 59 (54,1%) apresentavam a forma M, 44 (40,4%) a forma V e as formas C e NF estavam presentes em 3 (2,7%) pacientes cada uma. De 73 pacientes, 23 (31,5%) tinham IMC normal; 30 (41,1%) eram obesos e, em 20 (27,4%) o IMC estava na faixa de sobrepeso. Não se encontrou correlação entre IMC e forma clínica; porém, correlação foi encontrada entre IMC e hipertensão arterial ($p = 0,007$). Onze pacientes (10,1%) desenvolveram EH; todos apresentavam a forma clínica M, 7 tinham hipocalcemia, 3 dos quais com aldosterona elevada. Encontrou-se associação entre hipocalcemia e EH ($p = 0,03$). O manejo da hipertensão se fez com uma (43,8%) ou mais (56,2%) drogas, sendo o captopril a droga mais utilizada (mediana da dose 1,8 mg/kg/dia de 8 em 8 horas). A duração da hipertensão arterial após excisão do tumor foi menor no grupo sem doença residual ($n = 41$) do que no grupo com doença residual ($n = 30$) ($p = 0,02$). Esta diferença se mantém quando se comparam as formas clínicas M e V. Trinta e cinco de 39 crianças que foram a óbito eram hipertensas ($p = 0,03$). Contudo, a análise de regressão incluindo sexo, TD, IC, forma clínica, estadiamento, IMC e HA mostrou que a variável mais significativa relacionada ao óbito foi o estadiamento. Apesar do valor do OR, a hipertensão arterial não teve correlação com óbito ($p = 0,1$); esse dado pode ser explicado pelo amplo intervalo de confiança e pelo pequeno número de pacientes normotensos. **Conclusões:** 1) HA estava presente em 88,6% dos pacientes e em todas as formas clínicas; 2) HA foi mais prevalente em pacientes com IMC elevado (obesidade); 3) encefalopatia hipertensiva ocorreu em 11 pacientes; 4) os fatores de risco para encefalopatia hipertensiva consistiram em forma clínica (M) e hipocalcemia; 5) a persistência da HA depois da cirurgia foi mais prolongada nos pacientes com doença residual e com a forma mista; 6) embora HA estivesse presente em 35 de 39 crianças que foram a óbito, sua contribuição para a taxa de óbito não pôde ser considerada devido ao pequeno número de pacientes normotensos.

Palavras-chave: Tumor do córtex adrenal; Hipertensão arterial; Crianças e adolescentes; Encefalopatia hipertensiva.

ABSTRACT

Introduction: adrenocortical tumor (ACT) incidence in children and adolescents in South and Southeast regions of Brazil is 15 times higher than worldwide. Although arterial hypertension (AH) is a common feature in affected patients, comprehensive approach of this problem has not been published. **Objective:** to describe prevalence, natural history, management, duration after tumor excision, and relationship to sex, body mass index (BMI), hormone profile, tumor staging and outcome. **Patients and Methods:** files of 136 patients attended at the Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria - UFPR, in the period of 1966 to 2006, were carefully reviewed. The following parameters were gathered: sex, chronological age (CA), time elapsed between first symptoms and diagnosis (TD), BMI, clinical forms (virilizing - V, Cushing - C, mixed - M, and non-functioning - NF), histology and staging of the tumor, blood chemistry, urinary and serum values of steroids, blood pressure, hypertensive encephalopathy (HE), duration of hypertension after tumor excision and management of hypertension before and after surgery. **Results:** 14 (11.4%) patients were normotensive; 109 (88.6%) had hypertension: 79 (72.5%) girls (median, max, min ages: 34, 8, and 172 mos., respectively) and 30 boys (median, max, min ages: 41, 12, and 189 mos., respectively) ($p = 0.07$). TD (median, max, min) for the entire group was 7, 0.2, and 108 mos., respectively, with no sex difference ($p = 0.92$). M form was present in 59 (54.1%), V in 44 (40.4%), C in 3 (2.7%) and NF in 3 (2.7%), respectively. Twenty three patients (31.5%) out of 73, had normal BMI, 30 (41.1%) high BMI and in 20 (27.4%) BMI was in the 85-95th centile. No correlation was found between BMI and clinical forms; however, a significant correlation was found with presence of hypertension ($p = 0.007$). Eleven patients (10.1%) developed HE; all exhibited M form, 7 had hypokalemia, 3 of which had high aldosterone. A significant correlation was found between low K^+ and HE ($p = 0.03$). Management of hypertension was done with one (43.8%) or more (56.2%) drugs, being captopril the most used drug (median dose 1.8 mg/kg/d, t.i.d.). Duration of hypertension after tumor excision was significantly less in the group without residual disease ($n = 41$) than in the group with residual disease ($n = 30$) ($p = 0.02$). This difference holds the same whether clinical forms are compared (M vs. V). Thirty five out of 39 children, who died, were hypertensive ($p = 0.03$). However, regression analysis including sex, TD, CA, clinical form, tumor staging, BMI and AH showed that the most significant variable related to death was tumor staging. Despite the great OR, AH was not significantly related to death ($p = 0.1$) because the very ample confidence interval and the small number of normotensive patients. **Conclusions:** 1) AH was present in 88.6% of the patients and in all clinical forms; 2) AH was more prevalent in patients with high BMI; 3) 10.1% developed hypertensive encephalopathy; 4) risk factors for hypertensive encephalopathy were mixed form and hypokalemia; 5) persistence of hypertension after surgery, was longer among the patients with residual disease and mixed form; 6) although AH was present in 35 of 39 children who died, its contribution to the death rate was not significant due to the small number of normotensive patients.

Key words: Adrenocortical tumor; Arterial hypertension; Children and adolescents; Hypertensive encephalopathy.

1 INTRODUÇÃO

A anatomia das glândulas adrenais foi descrita pela primeira vez em 1563 por Bartholomeo Eustacius. Já a fisiologia adrenal foi conhecida 300 anos depois, a partir dos estudos pioneiros de Thomas Addison (LARSEN et al., 2002). Tumores adrenais foram descritos a partir do final do século XIX (STRATAKIS e CHROUSOS, 2000), sendo que o primeiro caso de tumor em criança foi relatado em 1865 (RIBEIRO et al., 2000; BONFIG et al., 2003).

O Paraná, o sul de São Paulo e o norte de Santa Catarina têm o maior índice de tumor de córtex adrenal (TCA) do mundo (SANDRINI, RIBEIRO e LACERDA, 1997).

Mundialmente, tumores adrenais correspondem a apenas 0,2% das neoplasias abaixo dos 20 anos de idade (RIBEIRO e FIGUEIREDO, 2004). Nos Estados Unidos, estima-se que a incidência anual de TCA em indivíduos com menos de 20 anos de idade seja de 0,2 a 0,3 casos/1.000.000, sendo diagnosticados 25 novos casos anualmente (WIENEKE et al., 2003). Nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, a incidência é de 4,2 casos/1.000.000 (YOUNG e MILLER¹, 1975 apud PEREIRA, 2004), ou seja, 10 a 15 vezes maior (SANDRINI, RIBEIRO e LACERDA, 1997; PIANOVSKI et al., 2005; BERNSTEIN e GURNEY², 1999 apud RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2005). Na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Departamento de Pediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná foram atendidas 136 crianças portadoras de TCA entre 1966 e 2006.

As manifestações clínicas do TCA geralmente estão relacionadas ao aumento da secreção de hormônios pelo córtex adrenal. As formas de apresentação clínica são

¹YOUNG, J.L.; MILLER, R.W.. Incidence of malignant tumors in us children. **J Pediatr**, St. Louis, v.86, p.254-8, 1975.

²BERNSTEIN, L.; GURNEY, J.G. Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms. In: RIES, L.A.G. et al. (Eds.). **Cancer and survival among children and adolescents**: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. p.139-147.

a virilização, a síndrome de Cushing e a hipertensão mineralocorticoide. Hipertensão arterial pode estar presente em todas as formas clínicas de TCA, mesmo em pacientes com quadro clínico e laboratorial de virilização isolada (PEREIRA et al., 2004).

Há poucos estudos referentes à hipertensão arterial em pacientes portadores de TCA, especialmente na faixa etária pediátrica. Em virtude do expressivo número de pacientes com TCA atendidos na UEP e, particularmente, da grande experiência adquirida com o diagnóstico, a evolução e o manejo da hipertensão arterial, entendeu-se relevante fazer uma revisão ampla dessa casuística, com ênfase na hipertensão arterial.

Realizou-se um estudo retrospectivo com análise de 136 prontuários de pacientes portadores de TCA, hipertensos ou não, atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná de 1966 a 2006.

1.1 OBJETIVOS

- 1) Determinar a prevalência da hipertensão arterial em crianças e adolescentes portadores de TCA.
- 2) Analisar a forma clínica, índice de massa corporal (IMC), complicações agudas, dados bioquímicos e hormonais, manejo terapêutico, tempo de duração pós-operatória e óbito nos pacientes com TCA portadores de hipertensão.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EMBRIOLOGIA DAS GLÂNDULAS ADRENAIS

O córtex adrenal deriva do mesoderma e a medula origina-se das células da crista neural. A adrenal é evidente a partir da sexta semana de gestação. Durante a vida intra-uterina e até 12 meses após o parto, duas zonas são evidentes: uma mais interna, denominada zona fetal, e outra mais externa, zona definitiva, que se diferenciará na glândula adrenal adulta. As glândulas adrenais do feto humano são 10 a 20 vezes maiores do que as glândulas adultas, relativamente ao peso corporal, e são grandes quando comparadas aos rins. Após o parto, a zona fetal regride, enquanto a definitiva prolifera e origina a zona fasciculada, mais interna, e a zona glomerulosa, mais externa. Uma terceira camada, justaposta à camada medular, chamada zona reticular, é evidente após o primeiro ano de vida. As glândulas perdem cerca de um terço do seu peso durante as primeiras duas ou três semanas após o nascimento, enquanto o córtex fetal regride e o córtex definitivo se desenvolve, diferenciando-se nas três zonas que o constituem. A medula adrenal permanece relativamente pequena até depois do nascimento (MOORE e PERSAUD, 1994; LARSEN et al., 2002).

2.2 ANATOMIA DAS GLÂNDULAS ADRENAIS

A adrenal adulta é uma estrutura piramidal com aproximadamente quatro gramas. A glândula é revestida por uma cápsula conjuntiva e seu estroma é representado por uma trama de fibras reticulares que suporta as células (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1990).

O suprimento arterial é realizado pela aorta, artérias renal e frênica. Os vários ramos arteriais que chegam ao órgão dão origem a um plexo subcapsular que se arboriza, formando capilares que percorrem toda a espessura do córtex. Há, no entanto, ramos que, penetrando no córtex, capilarizam-se somente na medula. Esses capilares,

juntamente com aqueles que irrigam o córtex, dão origem a veias e confluem formando a veia supra-renal. À esquerda, a veia supra-renal desemboca na veia renal e, à direita, diretamente na veia cava inferior (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1990).

A camada cortical, devido à diferente disposição e aspecto de suas células, pode ser dividida em três zonas concêntricas de limites nem sempre bem definidos. A zona encontrada imediatamente abaixo da cápsula é denominada glomerulosa e suas células se dispõem em grupamentos globosos ou arciformes, envolvidos por capilares, cuja disposição deu origem ao nome desta zona. A zona glomerulosa é responsável pela produção de mineralocorticóides (MC), cujo representante principal é a aldosterona. A zona seguinte é denominada fasciculada porque suas células formam cordões paralelos entre si e perpendiculares à superfície do órgão, entre os quais correm capilares. Corresponde a cerca de 75% do córtex, sendo a maior zona. A zona fasciculada produz, preferencialmente, os glicocorticóides, especificamente o cortisol. Na zona mais interna do córtex, limítrofe da camada medular, as células dispõem-se em cordões irregulares, tomando um aspecto de rede. Esta zona recebe o nome de reticular ou reticulada. A principal função da zona reticular é a produção de andrógenos, representados em condições normais pelo sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1990).

A manutenção das dimensões normais acontece a partir de uma camada de células progenitoras, localizada entre as zonas glomerulosa e fasciculada. A migração e a diferenciação celulares ocorrem na zona fasciculada e a senescência, na zona reticular (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1990).

2.3 ESTEROIDOGENESE

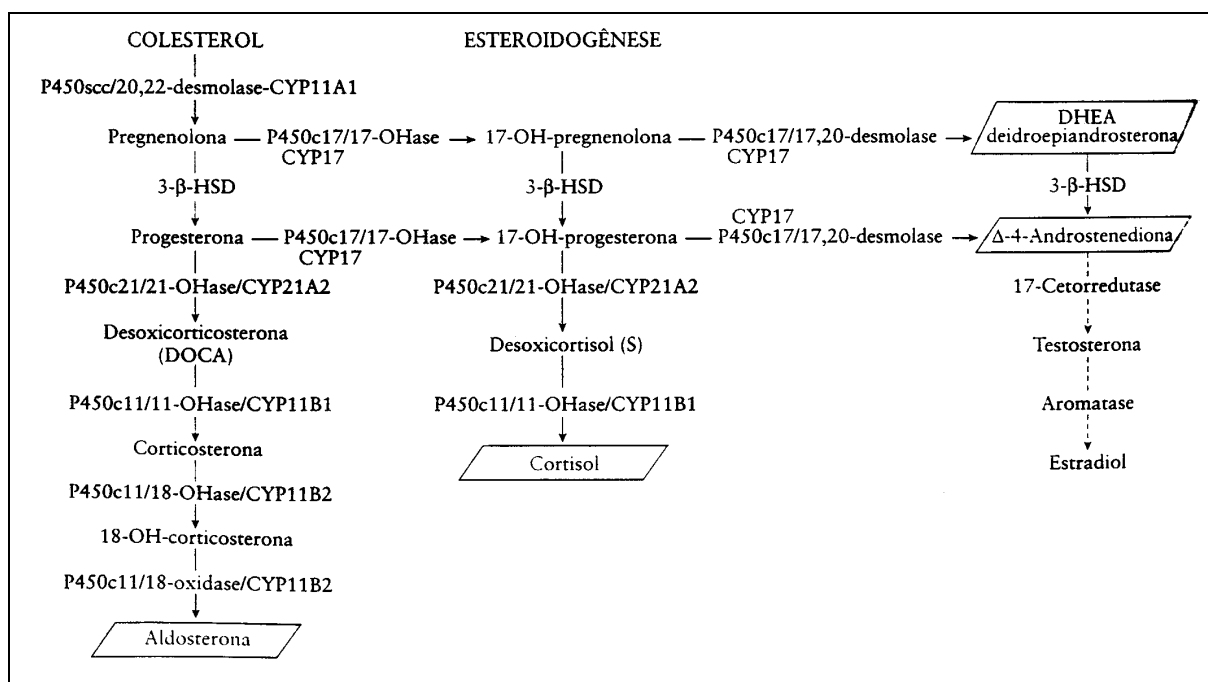
O precursor de todos os hormônios esteróides é o colesterol, proveniente da ingestão dietética ou da síntese obtida do acetato e acetil coenzima A. As células esteroideogênicas podem sintetizar o colesterol, mobilizar o *pool* intracelular de ésteres do colesterol (armazenados em gotículas no interior da célula) ou importar lipoproteínas

plasmáticas. As células adrenais possuem receptores de membrana para proteínas de baixa densidade (LDL) (OLIVER et al., 2000).

O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) aumenta o número de receptores para LDL e ativa a enzima colesterol esterase, que libera colesterol livre a partir de seus ésteres. Assim, o ACTH aumenta a quantidade de colesterol livre intracelular.

Os hormônios esteróides compartilham uma estrutura comum: um núcleo esteróide composto por 17 carbonos dispostos em três anéis ciclo-hexano e um anel ciclopentano. Com a adição do C₁₈ na posição 13, obtêm-se os esteróides do grupo dos estrógenos; quando o C₁₉ é adicionado ao carbono na posição 10, forma-se o grupo dos andrógenos e, com a adição do C₂₀ e C₂₁ na posição 17, obtêm-se os glicocorticóides (DICTCHEKENIAN, 2002). A conversão do colesterol nos diversos esteróides depende da ação de uma série de enzimas pertencentes (todas, exceto a 3β-hidroxiesteróide desidrogenase) à família das proteínas citocrômicas P450. As etapas da esteroidogênese estão representadas na figura 1.

FIGURA 1 - ESTEROIDOGÊNESE



FONTE: DICTCHEKENIAN (2002, p.368)

As proteínas P450 estão localizadas na mitocôndria ou no retículo endoplasmático das células do córtex adrenal (OLIVER et al., 2000). Todas essas enzimas possuem massas moleculares semelhantes e contêm um único grupo heme. São denominadas “P450” (“pigmento” 450) porque exibem absorvância característica a 450nm após redução com monóxido de carbono (GREENSPAN e STREWLER, 2000). Os nomes das enzimas e os genes envolvidos na esteroidogênese estão descritos no quadro 1.

QUADRO 1 - NOMENCLATURA DE ENZIMAS E GENES ENVOLVIDOS NA ESTEROIDOGÊNESE

NOME	CITOCROMO	GENE
Colesterol-desmolase	P450scc	<i>CYP11A1</i>
3 β -hidroxiesteróide desidrogenase	..	<i>HSD3B2</i>
17 α -hidroxilase/17,20-desmolase	P450c17	<i>CYP17</i>
21-hidroxilase	P450c21	<i>CYP21A2</i>
11 β -hidroxilase	P450c11	<i>CYP11B1</i>
11/18 β -hidroxilase, 18-oxidase ou aldosterona sintase	P450c11AS	<i>CYP11B2</i>

FONTE: Larsen et al. (2002)

2.3.1 Captação e Transporte Intracelular do Colesterol

O ACTH estimula a esteroidogênese nas células do córtex adrenal de forma aguda e crônica. A regulação aguda acontece por mobilização do colesterol intracelular e seu transporte até o interior da mitocôndria, onde inicia a esteroidogênese. O transporte do colesterol livre até a membrana mitocondrial interna ocorre graças a uma proteína chamada StAR (*steroidogenic acute regulatory protein*), cuja atividade é a primeira etapa limitante da esteroidogênese, sendo regulada pelo ACTH (OLIVER et al., 2000).

2.3.2 Conversão do Colesterol em Pregnenolona

O primeiro passo da esteroidogênese é a conversão do colesterol em pregnenolona. O colesterol situado na superfície interna da mitocôndria é captado pela enzima colesterol desmolase (P450scc), que promove a clivagem da cadeia lateral na posição C₂₁, transformando-o em pregnenolona. A síntese da proteína P450scc é

estimulada pelo ACTH (OLIVER et al., 2000). A partir dessa etapa, a pregnenolona pode originar três produtos: aldosterona, na zona glomerulosa; cortisol, na zona fasciculada; e andrógenos, na zona reticular (DICHTCHEKENIAN, 2002).

2.3.3 Sistema 3β -hidroxiesteróide Desidrogenase (3β -OHSD)

Promove a conversão de pregnenolona em progesterona e 17-OH-pregnenolona em 17-OH-progesterona. Esse passo é necessário para a síntese de glicocorticóides, mineralocorticóides e esteróides sexuais. O sistema enzimático está localizado no retículo endoplasmático. É a única enzima envolvida na esteroidogênese adrenal não-citocromo P450 (OLIVER et al., 2000).

2.3.4 17α -Hidroxilase e 17,20-Liase (P450c17)

A conversão de pregnenolona em 17-OH-pregnenolona e de progesterona em 17-OH-progesterona requer uma hidroxilação na posição 17α . A conversão de 17-OH-pregnenolona e 17-OH-progesterona em DHEA e androstenediona, respectivamente, necessita de atividade 17,20-liase. As duas etapas são realizadas por uma única enzima (P450c17), que está envolvida na síntese de glicocorticóides e esteróides sexuais. A enzima não está presente nas células da zona glomerulosa. Sua transcrição é estimulada pelo ACTH (OLIVER et al., 2000).

2.3.5 21-Hidroxilase (P450c21)

Catalisa a conversão de 17-OH-progesterona em 11-desoxicortisol (composto S) e de progesterona em 11-desoxicorticosterona (DOC). O substrato 17-OH-progesterona origina glicocorticóides. A progesterona é necessária para a síntese de mineralocorticóides. A P450c21 não é necessária para a síntese de esteróides sexuais (OLIVER et al., 2000).

2.3.6 11 β -Hidroxilase, 18-Hidroxilase e 18-Oxidase (P450c11)

Na zona glomerulosa, DOC é hidroxilado na posição 11 β para formar corticosterona, a qual é convertida por 18-hidroxilação (corticosterona metil-oxidase I, CMO-I) em 18-hidroxi-corticosterona, que é, finalmente, convertida em aldosterona pela atividade 18-oxidase (corticosterona metil-oxidase II, CMO-II). Na zona fasciculada, 11-desoxicortisol é convertido em cortisol pela 11 β -hidroxilase. O ACTH estimula a transcrição da proteína P450c11 (OLIVER et al., 2000).

2.4 CONTROLE DA SECREÇÃO DOS ESTERÓIDES

2.4.1 Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenais

O hipotálamo controla a secreção do ACTH por meio do CRH (hormônio liberador da corticotrofina) e da AVP (arginina vasopressina) e ambos dependem dos níveis de cortisol circulante. O ACTH estimula o córtex adrenal para produzir cortisol, andrógenos e mineralocorticóides. O ACTH é sintetizado como parte de uma grande molécula precursora, a pró-opiomelanocortina (POMC). Além do ACTH, a POMC origina β -lipoproteína (β -LPH), melanotrofinas (α e β -MSH) e β -endorfina (OLIVER et al., 2000).

O ACTH age por meio de receptores de membrana específicos, presentes nas células das zonas fasciculada e reticular, e apresenta dois efeitos sobre a esteroidogênese; efeitos agudos, produzidos em poucos minutos, e crônicos, que requerem horas ou dias (OLIVER et al., 2000).

O efeito agudo do ACTH consiste em aumentar a transformação de colesterol em pregnenolona, a primeira etapa limitante da esteroidogênese. Esse efeito acontece pelo aumento da transcrição da proteína StAR, que transporta o colesterol livre até o interior da mitocôndria, e pela ativação da enzima colesterol-desmolase (P450scc) (OLIVER et al., 2000).

Os efeitos crônicos do ACTH consistem em aumentar a síntese da maioria das enzimas da esteroidogênese e em efeitos sobre a síntese de proteínas e DNA das células adrenais, provocando hipertrofia e hiperplasia (OLIVER et al., 2000).

O ACTH também estimula a síntese de outras proteínas necessárias para a esteroidogênese, como receptores para LDL (OLIVER et al., 2000).

Estímulos neurais, vindos do córtex cerebral, causam secreção de CRH e AVP pelo hipotálamo. O CRH estimula a transcrição do gene da POMC e o processamento de seu RNAm (OLIVER et al., 2000).

Além da regulação pelo CRH, a síntese de ACTH também é influenciada pela AVP, catecolaminas, angiotensina II, serotonina, ocitocina, fator natriurético atrial (ANF), colecistoquinina e peptídeo vasoativo intestinal (VIP) (OLIVER et al., 2000).

O mecanismo de *feedback* é executado pela ação inibitória dos glicocorticóides na produção e secreção do CRH, ACTH e AVP e também ocupação do receptor glicocorticóide. O conjunto formado pelo sistema nervoso central, hipotálamo, hipófise e córtex adrenal apresenta um ritmo especial de funcionamento, denominado circadiano. A secreção de ACTH ocorre em pulsos. O ritmo circadiano resulta do aumento da amplitude dos pulsos de ACTH após 3 a 5 horas do início do sono, alcançando um máximo poucas horas antes do despertar e uma hora após. A amplitude diminui gradativamente ao longo da manhã e é mínima no final da tarde (OLIVER et al., 2000). Conseqüentemente, os níveis plasmáticos de ACTH e de cortisol são máximos no início da manhã e mínimos no final da tarde e à noite (LACERDA, KOWARSKI e MIGEON, 1973a e b).

2.4.2 Sistema Renina-Angiotensina

O sistema que controla a produção e secreção dos mineralocorticóides é o da renina-angiotensina. A angiotensina II, principal regulador da secreção de aldosterona, procede de um precursor de origem hepática, angiotensinogênio, cujo metabolismo depende de duas enzimas: renina e enzima conversora de angiotensina (ECA). A renina é

uma enzima proteolítica que atua sobre o angiotensinogênio, formando um decapeptídeo, a angiotensina I, com pouca ação vasopressora. A angiotensina I é transformada pela ECA, de origem pulmonar, no octapeptídeo angiotensina II, com maior ação vasopressora (DICHTCHEKENIAN, 2002).

Cerca de 20% da angiotensina II sofre uma clivagem em seu terminal NH₂, dando origem a um heptapeptídeo, a angiotensina III. Tanto a angiotensina II como a III possuem a mesma capacidade de estimular as células da granulosa a produzirem e secretarem aldosterona (DICHTCHEKENIAN, 2002).

A renina é secretada pelas células do aparelho justaglomerular renal e sua síntese é negativamente regulada pela aldosterona. A secreção de renina é controlada por um sistema de barorreceptores presentes nas arteríolas contíguas às células justaglomerulares. O aumento dos valores circulantes de aldosterona causa aumento da retenção de sódio e água com o conseqüente aumento da pressão arterial. Esse aumento regula negativamente a renina através dos barorreceptores do aparelho justaglomerular. Por outro lado, a diminuição do volume sangüíneo estimula a síntese de renina. A concentração de sódio e a osmolalidade nos túbulos próximos ao aparelho justaglomerular também regulam a síntese de renina (OLIVER et al., 2000).

O mecanismo de ação da angiotensina II nas células da glomerulosa inicia-se com a ligação em receptores de membrana. Existem dois tipos de receptor para angiotensina II: AT1 e AT2. Os de tipo 1 predominam na zona glomerulosa e participam dos efeitos cardiovasculares, renais e estimulantes adrenais. O receptor AT2 está envolvido na diferenciação e crescimento celular (GREENSPAN e STREWLER, 2000). A atividade da angiotensina II no córtex adrenal estimula a conversão de colesterol em pregnenolona e de corticosterona em aldosterona (OLIVER et al., 2000).

A angiotensina II modula a atividade nas terminações nervosas simpáticas dos vasos sangüíneos periféricos e no coração, aumentando a atividade simpática pela facilitação da liberação de transmissores adrenérgicos e, em parte, pelo aumento da responsividade do músculo liso à noradrenalina. A angiotensina II também estimula a liberação das catecolaminas pela medula adrenal (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

O nível de potássio plasmático também estimula a secreção de aldosterona. Incrementos mínimos de potássio são suficientes para despolarizar a membrana plasmática das células da glomerulosa, aumentando o influxo de cálcio e desencadeando a síntese de aldosterona (GREENSPAN e STREWLER, 2000). Esta diminui a concentração sérica de potássio por aumento de sua excreção renal (OLIVER et al., 2000).

A vasopressina apresenta discreto efeito estimulante da síntese de aldosterona *in vitro* (OLIVER et al., 2000).

Manobras como postura ereta, dieta hipossódica ou hipersódica, infusão de angiotensina III e administração de ACTH sintético, que afetam o sistema renina-angiotensina, estimulam ou suprimem, principalmente, a aldosterona e seu precursor 18-hidroxycorticosterona (18-OHB); têm muito pouco efeito sobre deoxicorticosterona (DOC), 18-hidroxideocorticosterona (18-OHDOC), corticosterona ou cortisol. A magnitude de resposta da aldosterona é a mesma para todas as manobras. O importante aumento de 18-OHDOC e corticosterona após ACTH faz com que esses esteróides sejam os principais marcadores de atividade da zona glomerulosa (KATER et al., 1989).

2.4.3 Controle da Secreção dos Andrógenos Adrenais

O córtex adrenal sintetiza e secreta precursores comuns para glicocorticóides, mineralocorticóides e esteróides sexuais. Os precursores que podem ser metabolizados periféricamente a andrógenos biologicamente ativos (testosterona e diidrotestosterona) são DHEA, DHEA-S e androstenediona. DHEA e androstenediona apresentam periodicidade circadiana, juntamente com ACTH e cortisol (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

As concentrações circulantes de DHEA-S são as mais elevadas dentre todos os esteróides, incluindo o cortisol. Seus valores de secreção modificam-se desde a vida fetal até a velhice, indicando que há uma regulação independente da realizada pelo ACTH. Postula-se a existência de um hormônio hipofisário chamado *adrenal androgen stimulating hormone* (AASH). Outros fatores possivelmente relacionados ao

controle da síntese de andrógenos são 3 β -OHS (3 β -hidroxiesteróide desidrogenase), IGF-I (fator de crescimento insulina-símile) e mudanças da regulação da expressão de P450c17 (OLIVER et al., 2000).

2.5 EFEITOS BIOLÓGICOS DOS ESTERÓIDES

2.5.1 Glicocorticóides

Os glicocorticóides exercem ações em quase todos os sistemas do organismo, que se iniciam após a união a um receptor intracelular específico. Os glicocorticóides exercem efeitos sobre sistemas metabólicos (metabolismo do glicogênio, neoglicogênese, utilização periférica da glicose e metabolismo lipídico), sobre a função imunológica e processos inflamatórios, sobre o tecido ósseo, muscular e conjuntivo, sobre a homeostase hidroeletrólítica, sobre o sistema gastrointestinal, sobre o desenvolvimento fetal e sobre o sistema nervoso central (OLIVER et al., 2000).

Quanto ao sistema cardiovascular, aumentam o débito cardíaco, o tônus vascular periférico e, possivelmente, potencializam os efeitos de outros vasoconstritores, como as catecolaminas. Também regulam a expressão dos receptores adrenérgicos e do angiotensinogênio (substrato renina) (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

Os glicocorticóides influenciam o equilíbrio hidroeletrólítico por meio de ações mediadas por receptores mineralocorticóides (retenção de sódio, hipocalcemia e hipertensão) ou glicocorticóides (aumento da taxa de filtração glomerular devido ao aumento do débito cardíaco ou a um efeito renal direto e retenção de água) (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

Em excesso, os glicocorticóides causam hipertensão arterial independentemente de seus efeitos mineralocorticóides. Embora a causa precisa deste mecanismo não seja clara, é provável que envolva o sistema renina-angiotensina: os glicocorticóides regulam o substrato renina, o precursor da angiotensina I (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

2.5.2 Mineralocorticóides

O principal mineralocorticóide produzido pelo córtex adrenal é a aldosterona. Porém, a atividade retentora de sal também é observada em seus precursores, como DOC, corticosterona e 18-OH-corticosterona, além do próprio cortisol, porém com menor potência (DICHTCHEKENIAN, 2002).

A aldosterona e outros mineralocorticóides agem nos rins, glândulas salivares e cólon mediante a ligação a receptores glicocorticóides tipo 1, que possuem alta afinidade por cortisol e aldosterona, mas funcionalmente atuam como receptores mineralocorticóides. A especificidade da resposta do receptor pela aldosterona é definida pela presença da enzima 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase (11 β -HSD), que converte cortisol em cortisona, impedindo sua ligação ao receptor. Todos os tecidos responsivos à aldosterona possuem alta concentração de 11 β -HSD (KATER e COSTA-SANTOS, 2001).

Os mineralocorticóides exercem sua ação em células que apresentam função de ATPase sódio/potássio (Na⁺/K⁺ ATPase ou “bomba de sódio”), aumentando a atividade da enzima Na⁺-K⁺ adenosina trifosfatase. Nos túbulos renais, o efeito é a secreção de potássio em troca de sódio. Íons hidrogênio (H⁺) também são secretados no lugar do Na⁺. A consequência é a redução da concentração de íons K⁺ e H⁺ no fluido extracelular, resultando em hipocalemia e alcalose, respectivamente (OLIVER et al., 2000).

A aldosterona também aumenta a absorção intestinal de sódio, especialmente no cólon. Na falta deste hormônio, a absorção diminui, levando à falência da reabsorção de ânions e água, que então causam diarreia (GUYTON, 1991).

Também, nas glândulas salivares e sudoríparas, aumenta a reabsorção de cloreto de sódio e a secreção de potássio pelos ductos excretores. O efeito nas glândulas sudoríparas é importante pela conservação de sal em ambientes quentes. O efeito nas glândulas salivares conserva sal, mesmo quando maiores quantidades de saliva são perdidas (GUYTON, 1991).

Quando há aumento do volume dos átrios por volume de sangue excessivo, ocorre produção de ANF, que aumenta a excreção renal de sódio e o volume de diurese. Neste caso, apesar da presença de aldosterona, os rins passam a excretar quantidade de sódio semelhante à quantidade ingerida diariamente. A razão deste “escape” é a natriurese e a diurese de pressão que acontecem quando a pressão arterial aumenta, pela ação do ANF (OLIVER et al., 2000).

2.5.3 Andrógenos

A atividade biológica direta dos andrógenos adrenais (androstenediona, DHEA e DHEA-S) é mínima. Eles funcionam basicamente como precursores para conversão periférica nos hormônios androgênicos ativos, testosterona e diidrotestosterona. Assim, o DHEA-S secretado pela adrenal sofre conversão limitada em DHEA; esta convertida periféricamente e aquela secretada pelo córtex adrenal. Podem ainda ser convertidas nos tecidos periféricos em androstenediona, o precursor imediato dos andrógenos ativos (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

2.6 METABOLISMO DOS ESTERÓIDES

Os esteróides produzidos pelas adrenais são preferencialmente metabolizados pelo fígado e, em menor quantidade, pelos rins, nos quais sofrem processos de redução, oxidação, hidroxilação e conjugação. A via de eliminação é, na sua grande maioria, urinária (DICHTCHEKENIAN, 2002).

2.7 DROGAS INIBIDORAS DA SÍNTESE E AÇÃO DOS ESTERÓIDES

Classicamente, o mitotano (o,p'-DDD) apresenta ação citotóxica no córtex adrenal, inibindo a produção das três linhagens de esteróides. É indicado em casos nos quais se deseja uma adrenalectomia química, principalmente em tumores metastáticos do córtex adrenal (DICHTCHEKENIAN, 2002).

Notou-se que a aminoglutetimida, inibidora da colesterol-desmolase, inicialmente utilizada em quadros convulsivos, possui atividade antiesteroideogênica e é utilizada em síndrome de Cushing (DICHTCHEKENIAN, 2002).

A metirapona, inibidora da 11 β -hidroxilase, bloqueia a produção de cortisol e aldosterona sem perder a atividade retentora de sal mantida pela DOC, aumenta a produção androgênica e é útil em testes diagnósticos ou como bloqueador na produção de cortisol nos casos de hipercortisolismo (DICHTCHEKENIAN, 2002).

O cetoconazol, um antifúngico, e o etomidato, um anestésico, inibem as enzimas colesterol-desmolase e 11 β -hidroxilase (DICHTCHEKENIAN, 2002).

A mifepristona causa um bloqueio periférico de cortisol e progesterona, sendo utilizada em quadros de Cushing e como anticoncepcivo (DICHTCHEKENIAN, 2002).

2.8 HIPERTENSÃO ARTERIAL

2.8.1 Critérios Diagnósticos na Infância e Adolescência

O estudo da hipertensão arterial em crianças e adolescentes tem avançado, principalmente quanto a diagnóstico, avaliação e tratamento. Medidas clínicas devem visar à redução dos riscos em longo prazo e otimizar o prognóstico (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

Evidências científicas foram atualizadas pelo *National High Blood Pressure Education Program Working Group on Children and Adolescents* em seu quarto relatório, de 2004 (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

A definição de hipertensão arterial em crianças e adolescentes é baseada na distribuição normal da pressão arterial em crianças saudáveis (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

Pressão arterial (PA) normal é definida como pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) menores que o 90º percentil para sexo, idade e estatura (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

Hipertensão arterial é definida como PAS e(ou) PAD média maior do que o 95º percentil para sexo, idade e estatura em, no mínimo, três ocasiões diferentes (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

PAS ou PAD média, que é maior que o 90º percentil, porém menor do que o 95º percentil, é designada como “normal alta” e é considerada como indicação de risco para desenvolvimento de hipertensão arterial. Esta designação pode ser comparada com a descrição de “pré-hipertensão” em adultos. O comitê JNC 7 (*the Seventh Report of the Joint Nacional Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*) define pré-hipertensão como PA maior ou igual a 120/80 mmHg e recomenda aplicação de medidas preventivas ou indicação de mudanças de estilo de vida para indivíduos com PAS maior que 120 mmHg. Atualmente, é recomendado, assim como para adultos, que crianças e adolescentes com PA maior ou igual a 120/80 mmHg, mas inferior ao 95º percentil, sejam considerados pré-hipertensos (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

Se a PA de um adolescente for maior que 120/80 mmHg, ele deve ser considerado pré-hipertenso, mesmo que esses valores sejam menores do que o 90º percentil. Este valor de PA ocorre para PAS aos 12 anos e para PAD aos 16 anos de idade (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

O termo "hipertensão do jaleco branco" define uma condição clínica em que o paciente apresenta PA superior ao 95º percentil, quando aferida ambulatorialmente ou em ambiente hospitalar, enquanto a PA média é inferior ao 90º percentil fora desses locais (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

Em crianças e adolescentes, a variação de PA normal é determinada por estatura e idade. Quando baseados em sexo, idade e estatura, os valores de PA são classificados de maneira mais precisa, de acordo com o tamanho corporal (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

As tabelas de hipertensão arterial foram revistas e agora incluem os novos percentis de estatura propostos pelo CDC (*Center for Disease Control and Prevention*), além de dados do NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) 1999-

2000. Os percentis de PAS e PAD para estatura, por sexo e idade, estão dispostos em tabelas para meninos e meninas (Anexos 2 e 3).

Apesar de hipertensão ser definida por valores de PA acima do 95º percentil, a decisão terapêutica em relação às crianças depende da gravidade da hipertensão. Para tanto, foi incluído o 99º percentil, que facilita a conduta médica. Então, se a PA estiver acima do 95º percentil, deve ser estadiada. Estádio 1 é a designação para valores de PA entre o 95º percentil até 5 mmHg acima do 99º percentil. Quando a PA está 5 mmHg ou mais acima do 99º percentil, a designação é estágio 2 (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004) (quadro 2).

QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

PRESSÃO ARTERIAL	CLASSIFICAÇÃO
PA < 90º P	Normal
90º P < PA < 95º P ou = 120/80 mmHg (e < 95º P)	Pré-hipertensão
95º P < PA < 99º P + 5 mmHg	Hipertensão estágio 1
PA > 99º P + 5 mmHg	Hipertensão estágio 2

FONTE: NHBPEP WORKING GROUP... (2004)

Conforme as novas orientações, se a hipertensão estágio 1 for confirmada após medidas repetidas, há tempo para prosseguir a avaliação antes do início do tratamento, a não ser que o paciente seja sintomático. Pacientes com hipertensão estágio 2 podem necessitar de avaliação e terapia medicamentosa mais imediatas. Pacientes no estágio 2 e sintomáticos requerem tratamento imediato e avaliação por especialista (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

2.8.2 Hipertensão Arterial Primária e Comorbidades

Tanto hipertensão quanto pré-hipertensão em jovens têm se tornado problema de saúde significativo, por causa da relação entre PA alta e obesidade e pelo aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade na população infantil (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

Pressão arterial alta na infância era considerada fator de risco para hipertensão na vida adulta. Entretanto, hipertensão essencial ou primária tem sido cada vez

mais diagnosticada ainda na infância e adolescência. Crianças e adolescentes com hipertensão primária geralmente são obesos. A prevalência de hipertensão aumenta progressivamente quanto maior for o índice de massa corporal (IMC). Obesidade e hipertensão são componentes da síndrome de resistência insulínica ou síndrome metabólica. Coexistência de outros riscos cardiovasculares, como aumento de triglicérides, colesterol HDL baixo, obesidade centrípeta e hiperinsulinemia, é mais freqüente em crianças com PA aumentada em relação às com PA normal (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

A correta avaliação de crianças hipertensas deve incluir fatores de risco adicionais, investigados por anamnese, exame físico e exames laboratoriais (perfil lipídico e glicemia de jejum). A presença de comorbidades associadas com hipertensão aumenta o risco para doenças cardiovasculares e pode piorar o prognóstico. Em adultos, doenças do sono, principalmente apnéia, estão associadas com hipertensão, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca e acidente vascular cerebral. Foi descrita associação entre doenças do sono e aumento de PA também em crianças (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

2.8.3 Hipertensão Arterial Secundária

Hipertensão secundária é mais comum em crianças do que em adultos. A possibilidade de que alguma doença de base seja a causa da hipertensão deve ser considerada em toda criança ou adolescente com PA aumentada (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

Além de anamnese e exame físico, exames diagnósticos adicionais são necessários, dependendo da doença de base suspeita (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

2.8.4 Danos a Órgãos-Alvo

Crianças e adolescentes com hipertensão grave apresentam maior risco de prejuízo aos órgãos-alvo e podem desenvolver encefalopatia hipertensiva, convulsões,

acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca congestiva. Hipertrofia de ventrículo esquerdo é o sinal mais evidente de dano a órgão-alvo e é indicativa de início ou mudança de terapia anti-hipertensiva. Mesmo hipertensão menos grave contribui para dano, quando outras doenças crônicas estão presentes (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

Elevações discretas causam danos à estrutura e função vasculares em indivíduos jovens e assintomáticos (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

Anormalidades na vasculatura da retina foram descritas em adultos. Poucos estudos avaliaram crianças com hipertensão (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

Não se conhecem as conseqüências em longo prazo de hipertensão não tratada adequadamente em crianças (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

2.8.5 Tratamento Farmacológico da Hipertensão Arterial Infantil

As indicações para tratamento de crianças com drogas anti-hipertensivas incluem hipertensão secundária e falha nas modificações de estilo de vida (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

Estudos clínicos recentes têm aumentado o número de drogas com doses próprias para uso em pediatria. O tratamento farmacológico, quando indicado, deve iniciar com uma única droga. As drogas que podem ser utilizadas são inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina, β -bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio e diuréticos. O objetivo do tratamento é diminuir a PA para valores menores do que o 95^o, ou do que o 90^o percentil quando há comorbidade. Hipertensão grave e sintomática deve ser tratada com drogas intravenosas (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004).

2.8.6 Hipertensão Adrenocortical

Doenças estruturais e funcionais primárias ou secundárias do córtex adrenal podem cursar com hipertensão arterial. A hipertensão arterial pode ser o sinal mais

importante ou fazer parte de um quadro clínico mais complexo da doença adrenocortical. Sua associação com sinais clínicos particulares permite, muitas vezes, estabelecer sua patogênese e direcionar o tratamento da doença de base. Entretanto, síndromes não relacionadas ao córtex adrenal podem causar hipertensão arterial e mimetizar, particularmente, a hipertensão secundária ao excesso de mineralocorticóides.

2.8.6.1 Hiperaldosteronismo primário

A produção autônoma, ou seja, independente do sistema renina-angiotensina, e excessiva de aldosterona pelas adrenais é chamada hiperaldosteronismo primário (HAP). Foi descrito por Jerome Conn em 1955. Além do tumor descrito no caso índice – “o aldosteronoma” característico da síndrome de Conn – definiram-se outros subgrupos que produziam o quadro sindrômico de hiperaldosteronismo (PASSOS et al., 2001).

A etiologia do hiperaldosteronismo primário pode ser:

- Adenoma adrenocortical produtor de aldosterona;
- Carcinoma adrenocortical;
- Tumor ovariano com secreção ectópica de aldosterona;
- Hiperplasia adrenocortical bilateral ou hiperaldosteronismo idiopático;
- Hiperaldosteronismo supressível por dexametasona.

Em crianças, a principal causa é a hiperplasia adrenal bilateral. Existem alguns casos de hiperaldosteronismo causado por carcinoma adrenal descritos em adultos (OLIVER et al., 2000) e poucos em crianças (AGARWALA et al., 1994; BARANWAL et al., 1999). Estatísticas recentes mostram que 50 a 60% dos casos de HAP são decorrentes de um “adenoma produtor de aldosterona”. Com o aprimoramento do conhecimento sobre a fisiopatologia do HAP, houve um aumento do diagnóstico de hiperplasias (PASSOS et al., 2001).

Como conseqüências da secreção de aldosterona (ou outros mineralocorticóides), aumentam a reabsorção de sódio e a eliminação de potássio pelos rins.

A hipocalcemia altera a bomba de sódio e íons H^+ entram nas células para compensar a perda de K^+ , resultando em alcalose metabólica. Devido à depleção de K^+ , as células dos túbulos renais tornam-se incapazes de concentrar a urina, o que causa poliúria e polidipsia (OLIVER et al., 2000).

No sistema nervoso central, a aldosterona aumenta o apetite por sal (ROSSI et al., 2005).

O aumento da volemia e do fluxo sanguíneo renal inibe o sistema renina-angiotensina, sinal que auxilia no diagnóstico diferencial (aumento de aldosterona e supressão de renina). A retenção de sódio e água aumenta a volemia, sendo um fator importante na patogenia da hipertensão. Contudo, a aldosterona e outros mineralocorticóides devem desempenhar um papel direto, já que a simples redução da volemia não normaliza a pressão arterial (OLIVER et al., 2000).

Na fase inicial da hipertensão mineralocorticóide, ocorre retenção de sódio e líquido, com expansão do plasma e do volume de líquido extracelular e aumento do débito cardíaco. O aumento do volume sanguíneo e da pressão arterial causa estiramento atrial, deflagrando a secreção de ANF, responsável pelo fenômeno de “escape” de sódio (OLIVER et al., 2000). Então, após a fase inicial, o ANF inibe a bomba Na^+/K^+ ATPase e causa vasodilatação, hiperfiltração e natriurese. A natriurese é devida ao aumento da taxa de filtração glomerular e à inibição direta da reabsorção de sódio e água pelas células do ducto coletor. Assim, um novo estado de equilíbrio é atingido, e é por essa razão que os pacientes não apresentam edema. Entretanto, ao longo do tempo, a perda renal de potássio persiste e a pressão arterial continua a aumentar (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

A fase crônica do excesso de mineralocorticóide é caracterizada por um aumento da resistência vascular periférica total e normalização do volume sistólico e do débito cardíaco. O aumento da resistência vascular periférica é parcialmente relacionado ao aumento da sensibilidade às catecolaminas. Outro mecanismo envolvido pode ser a ação central direta da aldosterona (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

Portanto, o excesso de mineralocorticoide caracteriza-se por hipertensão arterial, hipocalemia e supressão do sistema renina-angiotensina. Contudo, níveis séricos normais de K^+ não excluem o diagnóstico, já que é necessário mais tempo para redução da calemia (PASSOS et al., 2001; DANILOVIC et al., 2007). O diagnóstico bioquímico de HAP é definido por elevação da aldosterona e supressão da renina. A relação aldosterona/atividade de renina plasmática serve como teste de rastreamento. A caracterização da autonomia do excesso de aldosterona é realizada por meio dos testes de supressão e confirma o diagnóstico de HAP. Os testes de supressão consistem em manobras como a infusão de solução salina, ingestão de dieta hipercloretada ou emprego de outro mineralocorticoide, de maneira análoga ao que se faz na síndrome de Cushing. A diferenciação entre tumor e hiperplasia é feita por meio de exames de imagem e, se necessário, cateterismo das veias adrenais (PASSOS et al., 2001).

Outros dados bioquímicos sugestivos de HAP são alcalose metabólica, que acompanha a hipocalemia, natremia no limite superior da normalidade, hipomagnesemia e intolerância à glicose, esta última provocada pela diminuição da secreção de insulina em função da hipocalemia (DANILOVIC et al., 2007).

Como 95% dos pacientes com HAP são portadores de tumor ou hiperplasia, é essencial o estabelecimento desse diagnóstico diferencial porque no aldosteronoma a cirurgia corrige a hipocalemia e pode resolver a hipertensão arterial, porém é ineficaz na hiperplasia bilateral (DANILOVIC et al., 2007).

Tumores justaglomerulares com hiperreninismo e hipertensão renovascular são diagnósticos diferenciais. Nesses casos, existem hipertensão e hiperaldosteronismo secundário, mas a atividade de renina plasmática não está suprimida; pelo contrário, está muito elevada. Outras formas de hiperaldosteronismo secundário (síndrome nefrótica, cirrose, insuficiência cardíaca, síndrome de Bartter) cursam sem hipertensão. Pacientes hipertensos em tratamento com diuréticos também podem apresentar hipercaliúrese e hipocalemia, que desaparecem quando o tratamento é interrompido (OLIVER et al., 2000).

O hiperaldosteronismo suprimível por corticóide (ou hiperaldosteronismo familiar tipo I), de herança autossômica dominante, é causado pela produção ectópica de aldosterona na zona fasciculada, que passa a ser regulada por ACTH. A principal característica é que a administração de cortisona reverte os sinais e sintomas. As alterações fisiopatológicas são próprias do aumento de mineralocorticóides (KATER e COSTA-SANTOS, M., 2001; McMAHON e DLUHY, 2004).

2.8.6.2 Excesso de desoxicorticosterona (DOC)

A desoxicorticosterona (DOC) é o segundo hormônio mineralocorticóide mais importante. O efeito mineralocorticóide é significativo quando secretada em concentrações muito elevadas, como nos casos de tumores do córtex adrenal e nos estados de deficiência de 17α -hidroxilase e 11β -hidroxilase. O excesso de DOC é responsável pela retenção hidrossalina, hipertensão arterial, hipocalemia e supressão da atividade plasmática e da secreção de renina (OLIVER et al., 2000).

2.8.6.3 Pseudo-hiperaldosteronismo primário

O termo engloba síndromes que apresentam sinais clínicos e biológicos semelhantes aos observados no hiperaldosteronismo primário. Contudo, nestes casos, o valor da aldosterona plasmática está bastante diminuído (OLIVER et al., 2000).

2.8.6.3.1 Síndrome do excesso aparente de mineralocorticóides

Causada por uma falha do metabolismo periférico do cortisol, que envolve vários passos, sendo os mais importantes: (1) a oxidação do grupo hidroxila na posição C_{11} (pela enzima 11β -HSD) para formar cortisona, (2) a saturação da dupla ligação no anel "A" para produzir 5α - e 5β -diidroocortisol e (3) a redução dos grupos carbonila nas posições C_3 e C_{20} para produzir tetraidroocortisol e outros metabólitos. A atenuação do metabolismo periférico resulta no prolongamento de sua meia-vida

plasmática, redução de sua taxa de secreção diária, manutenção de níveis plasmáticos normais e um relativo aumento na excreção urinária de sua forma livre (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

É uma forma incomum de hiperatividade MC, sem que a produção de MC seja excessiva. Em condições normais, o cortisol é convertido em cortisona pela ação da enzima 11 β -HSD. Quando existe uma modificação qualitativa desta enzima, a elevada concentração intra-renal de cortisol satura os receptores tipo I e induz um quadro de hipermineralocortismo (GREENSPAN e STREWLER, 2000; KATER e COSTA-SANTOS, 2001).

Portanto, também cursa com poliúria e polidipsia (diabetes *insipidus* nefrogênico), atraso de crescimento, hipertensão arterial, hipocalemia, alcalose metabólica, hiporreninismo e hipoaldosteronismo. Ocasionalmente, observam-se hipercalciúria, nefrocalcinose, raquitismo e cistos renais resultantes da hipocalemia crônica. O baixo peso ao nascer por retardo do crescimento intra-uterino distingue-o da síndrome de Liddle. Os pacientes mostram-se doentes desde o período neonatal. Como consequência da hipertensão arterial precoce e grave, várias complicações já estão presentes quando estas crianças são avaliadas pela primeira vez: retinopatia, cardiomegalia e nefropatia com insuficiência renal incipiente (KATER e COSTA-SANTOS, 2001; PALERMO, QUINKLER e STEWART, 2004).

O tratamento consiste na administração de espironolactona, inibidor competitivo dos receptores tipo I (OLIVER et al., 2000).

2.8.6.4 Pseudo-hiperaldosteronismo secundário

Alterações muito semelhantes à deficiência de 11 β -HSD podem ser observadas após ingestão prolongada de alcaçuz, que contém ácido glicirretínico, um potente inibidor da 11 β -HSD tipo II nos rins. A carbenoxolona é uma droga contra úlcera gástrica que também inibe a enzima, podendo causar hipertensão MC e retenção de sódio como efeitos colaterais (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

2.8.6.5 Hiper cortisolismo primário e secundário

O excesso de cortisol pode causar hipertensão por aumento da resistência vascular periférica ou por aumento do débito cardíaco. O cortisol aumenta a resistência vascular periférica por depressão de sistemas vasodilatadores, inibição da degradação de catecolaminas, aumento da síntese do substrato de renina e, conseqüentemente, dos níveis de angiotensina ou aumento da reatividade vascular a substâncias vasoconstritoras. O cortisol eleva o débito cardíaco pelo aumento da atividade da PNMT (feniletanolina-N-metiltransferase – esta enzima é induzida por altos níveis de glicocorticóides encontrados na medula adrenal e catalisa a N-metilação da noradrenalina em adrenalina), migração de fluidos do intra para o extracelular (com expansão do volume plasmático) e por possuir atividade mineralocorticóide própria ou em adição ao excesso de DOC (OLIVER et al., 2000).

O nível sérico de potássio e a atividade plasmática de renina são normais, pelo aumento concomitante da produção hepática de angiotensinogênio, mediada pelo cortisol (OLIVER et al., 2000).

2.8.6.6 Conservação renal de sódio inapropriada

2.8.6.6.1 Síndrome de Liddle

A síndrome de Liddle, autossômica dominante, é caracterizada por reabsorção tubular renal excessiva e inapropriada de NaCl. O resultado é a expansão do volume extracelular, hipertensão arterial, inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, hipocalemia e alcalose metabólica. O aumento da reabsorção de NaCl está relacionada a alterações estruturais do canal de Na^+ por mutações em um dos genes que codificam as subunidades β e γ do canal, resultando em ativação continuada e independente de MC (ativação constitutiva). Os sinais clínicos e bioquímicos manifestam-se na primeira infância e incluem poliúria, polidipsia, atraso de crescimento, hipertensão arterial,

hipocalemia e alcalose metabólica. Alguns pacientes apresentam hipercalcúria, nefrocalcinose e cistos medulares renais (OLIVER et al., 2000; DRAGER e KRIEGER, 2004).

Pelo fato de a síndrome ser caracterizada por hipertensão arterial, hipocalemia, alcalose metabólica e supressão da atividade plasmática de renina em conjunto com redução ou ausência de aldosterona, é denominada também pseudo-hiperaldosteronismo primário (KATER e COSTA-SANTOS, 2001).

O tratamento é constituído por cloreto de potássio e triantereno, um inibidor relativamente específico do sítio tubular distal (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

2.8.6.6.2 Síndrome de Arnold-Healy-Gordon

Também conhecida como pseudo-hipoaldosteronismo tipo II, é uma síndrome rara, na qual a hipertensão se associa com hipercalemia, acidose metabólica hiperclorêmica, supressão de renina e níveis reduzidos de aldosterona. A função renal está normal. O defeito primário resulta num aumento da avidéz reabsortiva por cloretos no néfron distal. Este fenômeno causa uma limitação MC-dependente da secreção de K^+ e H^+ , em troca por Na^+ . O tratamento é a restrição dietética de NaCl e(ou) administração de diuréticos cloruréticos, como os tiazídicos ou furosemida (KATER e COSTA-SANTOS, 2001).

2.8.6.7 Excesso de esteróides sexuais

Embora a zona reticular não tenha a capacidade intrínseca de sintetizar qualquer glicocorticóide ou mineralocorticóide eficaz, tem o potencial, em condições de estímulo crônico pelo ACTH, de transformar alguma função da célula fasciculada (pela indução de complexos enzimáticos específicos) e produzir cortisol e, provavelmente, outros esteróides típicos da zona fasciculada (GREENSPAN e STREWLER, 2000).

Alguns pacientes com neoplasias originadas na zona reticular (tumores produtores de androgênios e(ou) estrogênios) podem apresentar características clínicas de excesso de mineralocorticóides, como hipertensão, hipocalemia e supressão de

renina. A determinação do perfil dos esteróides urinários ou plasmáticos em alguns destes pacientes sugere que pode haver a inibição da atividade da 11 β -hidroxilase em associação com o aumento da produção de androgênios e estrogênios. A inibição da 11 β -hidroxilase nestas neoplasias pode ser devida à inativação da enzima do citocromo P450c11 pela elevada concentração intra-adrenal de androgênios que atuam como um pseudo-substrato para a reação. O excesso de androgênios pode bloquear a conversão de 11-desoxicortisol e DOC em cortisol e corticosterona, respectivamente. O excesso de DOC pode, então, levar a um estado de excesso de mineralocorticóides (GREENSPAN e STREWLER, 2000). Além da 11 β -hidroxilase, as atividades dos complexos 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase e 21-hidroxilase também podem estar prejudicadas devido à inibição pela elevada concentração de esteróides produzidos pelo tumor ou por anormalidade inerente ao processo neoplásico (KATER, CZEPIELEWSKI e BIGLIERI, 1990).

2.9 TUMOR DO CÓRTEX ADRENAL

2.9.1 Epidemiologia

O TCA é raro na infância e apresenta características clínicas e histológicas distintas em relação ao tumor em adultos (WIENEKE et al., 2003). Tumores funcionantes são mais freqüentes em crianças do que em adultos e em mulheres do que em homens (WOOTEN e KING, 1993). Enquanto na infância a maior parte dos tumores acontece antes dos cinco anos e é funcionante, sendo a forma virilizante a mais comum, nos adultos predominam os tumores não-funcionantes, na maioria das vezes diagnosticados incidentalmente, com pico de ocorrência na quinta e sexta décadas. Quando sintomáticos, são diagnosticados em pacientes com dor ou massa abdominal (WOOTEN e KING, 1993). Além do pico de ocorrência na infância, tumores funcionantes apresentam distribuição bimodal (WOOTEN e KING, 1993). O fato de crianças com TCA apresentarem, na maioria dos casos, uma síndrome hormonal,

possibilita uma detecção mais precoce e, conseqüentemente, melhor prognóstico (STRATAKIS e CHROUSOS, 2000).

O TCA na infância apresenta características clínicas e biológicas peculiares também quando comparado a outras neoplasias comuns nesta faixa etária. Enquanto a incidência da maioria dos carcinomas da infância aumenta com a idade, cerca de 65% dos tumores adrenais ocorrem antes dos cinco anos (RIBEIRO et al., 2000).

Em crianças há evidente predomínio de acometimento de meninas, sendo a relação entre meninas e meninos igual a 2,6:1 (PEREIRA, 2004).

O TCA predomina em pacientes brancos. Considerando-se que aproximadamente 50% da população brasileira é preta ou mestiça, esse dado sugere maior suscetibilidade de desenvolvimento da doença em brancos (WAJCHENBERG et al., 2000).

Alguns autores relatam predomínio de localização à direita ou à esquerda (WOOTEN e KING, 1993), mas a maioria não observa esta diferença. Tumores bilaterais são raros (WOOTEN e KING, 1993; RIBEIRO et al., 2000) e representam de 2 a 10% dos casos (CIFTCI et al., 2001). Pereira et al. (2004) não encontraram nenhum paciente com tumor bilateral entre 125 pacientes e as glândulas direita e esquerda foram afetadas em proporções semelhantes.

2.9.2 Etiologia

Câncer geralmente é o resultado da expansão monoclonal de uma única célula, que se torna tumoral em resposta a uma série de alterações genéticas, incluindo maior expressão de proto-oncogenes e(ou) inativação de genes supressores tumorais, alterações de proteínas envolvidas na progressão da senescência, indução de apoptose e instabilidade genômica. A patogênese do TCA pode envolver múltiplas alterações genéticas, como mutações ativadoras de genes relacionados à proteína G, mutações inativadoras dos genes supressores *P53*, expressão excessiva de IGF-II, ACTH-R (receptor para ACTH), AT1 (receptor para angiotensina II) e

aberrações cromossômicas. A variedade de anormalidades genéticas é responsável pela heterogeneidade fenotípica do TCA (WAJCHENBERG et al., 2000).

É descrita a relação entre TCA e síndrome de Beckwith-Wiedemann e de Li-Fraumeni. A maior incidência de TCA no Brasil não está relacionada com estas síndromes (PEREIRA et al., 2004). Outras síndromes familiares, como complexo de Carney e neoplasia endócrina múltipla tipo I (MEN-1), também podem estar associadas ao TCA (WAJCHENBERG et al., 2000). A hiperestimulação das adrenais pelo ACTH pode resultar em TCA, o que foi sugerido pela ocorrência de carcinomas 3 a 36 anos após o diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita clássica (LATRONICO e CHROUSOS, 1997).

Em 2001 foi identificada, em pacientes atendidos no Paraná, a mutação germinativa R337H no gene supressor tumoral *P53* (RIBEIRO et al.³, 2001 apud PEREIRA et al., 2004). A mesma mutação também foi verificada em pacientes de São Paulo (LATRONICO et al.⁴, 2001 apud PEREIRA et al., 2004). Identificou-se, igualmente, que a mutação germinativa está presente em familiares sadios dos pacientes portadores de TCA. A penetrância da mutação *TP53* R337H para o desenvolvimento do TCA foi calculada em 9,9%. Essa é maior nas famílias nas quais ocorre mais de um caso de TCA (12,5%) do que naquelas com apenas um caso de TCA (8,5%) e é considerada uma mutação de baixa penetrância (FIGUEIREDO et al., 2006).

Em seguimento clínico e laboratorial de 57 crianças portadoras da mutação *TP53* R337H, parentes de pacientes com TCA e portadoras da mesma mutação, durante um período médio de quatro anos, Pereira não identificou desenvolvimento de TCA em nenhuma criança, salientando que esses dados não permitem, até o

³RIBEIRO, R.C. et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. **Proc Natl Acad Sci USA**, v.98, p.9330-5, 2001.

⁴LATRONICO, A.C. et al. An inherited mutation outside the highly conserved DNA-binding domain of the p53 tumor suppressor protein in children and adults with sporadic adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.86, p.4970-3, 2001.

momento, confirmar que crianças portadoras da mutação *TP53* R337H têm risco cumulativo de 9,9% de desenvolver TCA na infância (PEREIRA, 2006).

Há evidências de que esta mutação exista por mais de 100 anos (FIGUEIREDO et al., 2006) e de que foi originada a partir de um ancestral comum (PINTO et al., 2004).

Em casos esporádicos de câncer, mutações *TP53* estão presentes em aproximadamente 30 a 50% das lesões. Contudo, a expressão de p53 não se correlaciona com prognóstico e é raramente detectada em tumores monoclonais, mas altamente diferenciados. Isto sugere que mutações *TP53* em casos de câncer esporádicos é um evento tardio no processo de carcinogênese. Outros eventos podem preceder e até predispor a mutações *TP53* em casos de TCA. As aberrações genéticas mais comuns em carcinomas são ganhos nos cromossomos 4 e 5 e perdas nos cromossomos 11 e 17. Na população do Sul e Sudeste do Brasil, eventos genéticos particulares, germinativos ou somáticos, podem estar associados à tumorigênese, explicando a alta incidência de TCA na região e suas características (STRATAKIS e CHROUSOS, 2000).

O TCA associado com mutações germinativas *TP53* desenvolve-se quase que exclusivamente em crianças, e nas mais jovens. Em contraste, TCA esporádico apresenta distribuição de idades ampla, com pico de incidência acima dos 40 anos (PIANOVSKI et al., 2005).

2.9.3 Quadro Clínico

As características clínicas do TCA consistem em disfunções endócrinas ou sintomas relacionados à massa abdominal (TAUCHMANOVÀ et al., 2004).

O TCA pode manifestar-se como síndrome de Cushing, quando o paciente apresenta fácies de lua cheia, ganho de peso, distribuição centrípeta de gordura, pletora, hipertensão, estrias e maior propensão a ferimentos (RIBEIRO et al., 1990). Crianças podem apresentar pubarca, hipertrofia de clitóris ou pênis, hirsutismo,

acne, aumento da massa muscular, irritabilidade, ganho de peso, alteração do timbre de voz, aumento da velocidade de crescimento (PEREIRA et al., 2004) e avanço da idade óssea em relação à cronológica. Em meninos, o critério diagnóstico é puberdade precoce. Os pacientes podem demonstrar ainda manifestação mista, com virilização e síndrome de Cushing (clínica ou laboratorial) associadas. Pacientes com TCA, mas sem nenhuma síndrome endócrina evidente são portadores de tumor “não-funcionante”, que corresponde a 10% dos casos pediátricos (RIBEIRO et al., 1990). Todas essas formas podem cursar com hipertensão arterial, que pode ser grave a ponto de causar encefalopatia hipertensiva com crise convulsiva.

Feminização – o sinal mais freqüente é ginecomastia (RIBEIRO et al., 2000), hiperaldosteronismo (hipertensão, poliúria, polidipsia e hipocalemia), hipoglicemia, resistência insulínica não relacionada a glicocorticóides e policitemia são raros fenômenos endócrinos ou paraneoplásicos relacionados ao TCA (LATRONICO e CHROUSOS, 1997; STRATAKIS e CHROUSOS, 2000).

A síndrome de hipermineralocorticismo é bastante rara. Hipoglicemia em jejum ou pós-prandial pode estar presente, sendo causada por produção tumoral de fator de crescimento insulina-símile tipo II (IGF-II), resultante do processamento incompleto do pró-IGF-II. Manifestações endócrinas incomuns incluem acromegalia e secreção inapropriada de hormônio antidiurético, sugerindo produção hormonal ectópica. Outros sinais e sintomas são dor abdominal, tumor palpável, perda de peso, astenia, anorexia, náuseas, vômitos, epigastralgia e mialgia. Febre pode ser consequência de necrose tumoral, hemorragia intra-tumoral e(ou) infecção oportunista (WAJCHENBERG et al., 2000).

Um grau leve de produção endócrina excessiva – ou produção de precursores esteróides – pode ser encontrado em tumores não associados a uma síndrome clínica específica. De fato, carcinomas adrenais geralmente apresentam várias enzimas esteroidogênicas defeituosas, com consequente aumento de precursores esteróides. Alguns pacientes, mesmo em estágio avançado de doença, não apresentam emagrecimento ou alterações psicológicas típicas de outras neoplasias, provavelmente

por causa de hiperatividade esteróide leve até o último estágio do TCA (TAUCHMANOVÀ et al., 2004).

Metástases à distância geralmente envolvem fígado, pulmões, rins e ossos, nesta ordem (RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2005).

2.9.4 Patologia

Weiss et al. e Hough et al. formularam sistemas de classificação baseados em características macroscópicas, microscópicas e clínicas. Bugg et al. aplicaram os critérios de Weiss modificados para avaliar um grande número de TCAs pediátricos. A importância prognóstica da histologia é controversa (BUGG et al., 1994; RIBEIRO et al., 2000).

Não há maneiras definitivas de diferenciação entre adenomas e carcinomas adrenais. Os critérios de Weiss são mais precisos quando aplicados em adultos do que em crianças, nas quais a sugestão laboratorial de evolução maligna não corresponde à clínica na maioria dos casos (MENDONÇA et al., 1995).

Vários estudos sugerem que o tamanho do TCA não deve indicar o comportamento da doença isoladamente, pois tumores pequenos podem estar associados a metástases. As características histológicas associadas a comportamento maligno em adultos não apresentam o mesmo valor prognóstico quando presentes em crianças. Até o momento, marcadores imunohistológicos são de uso limitado na caracterização do tecido tumoral, assim como ploidia do DNA e marcadores de fase celular (WAJCHENBERG et al., 2000).

Cagle et al. compararam TCA em crianças e adultos, analisando presença ou ausência de várias características: necrose, calcificações, bandas fibrosas largas, mitoses anormais, invasão vascular e invasão capsular. Em crianças, apenas o tamanho do tumor foi preditor confiável de comportamento maligno. Além do mais, todos os achados morfológicos já sugeridos como preditores de comportamento maligno também foram observados em tumores benignos. Assim, o estudo indicou

que TCA em paciente pediátrico tem mais chance de ser benigno do que antes imaginado e que os critérios morfológicos para comportamento biológico são diferentes em crianças e adultos (CAGLE et al., 1986).

2.9.5 Diagnóstico

O diagnóstico do TCA é baseado nos achados clínicos, nas dosagens hormonais e nos exames de imagem. A presença de sinais e sintomas decorrentes da produção de dois ou mais hormônios adrenais é altamente sugestiva de TCA (PEREIRA et al., 2004).

Como a secreção esteróide em casos de TCA apresenta muita variabilidade, a coleta de múltiplas amostras ou a determinação combinada de esteróides séricos e urinários, ou ambas, são necessárias para a detecção de alterações endócrinas (TAUCHMANOVÀ et al., 2004).

2.9.6 Estadiamento

Um sistema de estadiamento para pacientes com TCA foi primeiramente proposto por MacFarlane e modificado por Sullivan et al. Sandrini et al. elaboraram o sistema utilizado neste trabalho (SANDRINI, DeLACERDA e SAMPAIO et al., 1993).

O diagnóstico em mulheres é feito mais precocemente em relação aos homens. Em crianças, estádios mais avançados são observados poucas vezes, explicando o melhor prognóstico para pacientes menores que 10 anos. Estádios avançados correlacionam-se com pior prognóstico (WAJCHENBERG et al., 2000).

Pacientes com doença em estágio I apresentam 90% de sobrevida em longo prazo, contra apenas 10% daqueles com estágio IV (RIBEIRO et al., 2000).

O estadiamento é o critério prognóstico mais importante, principalmente quando o tamanho tumoral é considerado (MICHALKIEWICZ et al., 2004).

2.9.7 Tratamento

Excisão cirúrgica completa representa a maior probabilidade de cura de pacientes nos estádios I ou II (WAJCHENBERG et al., 2000). O prognóstico é favorável mesmo para lesões maiores que 5 cm, desde que completamente ressecadas (MAYER et al., 1997).

Disseminação metastática peritoneal foi relatada após remoção laparoscópica de TCA maligno, portanto a indicação é de cirurgia abdominal aberta em tumores com potencial carcinogênico indeterminado, como é o caso do TCA em crianças (BONFIG et al., 2003).

Mitotano (o,p'-DDD) parece ser o único agente farmacológico que tanto inibe a esteroidogênese quanto destrói as células adrenocorticais (WAJCHENBERG et al., 2000). A primeira demonstração de que tumores funcionantes e não-funcionantes *in vivo* respondem ao tratamento com mitotano foi feita por Bergenstal et al. em 1960 (WOOTEN e KING, 1993). O uso da droga é complicado pela toxicidade e frequência de efeitos adversos, que limitam sua administração (WOOTEN e KING, 1993).

Para o tratamento do TCA metastático pode ser utilizado tratamento quimioterápico, com cisplatina, etoposídeo, 5-fluorouracil, doxorrubicina, vincristina, gossipol, suramina e melfalan (LATRONICO e CHROUSOS, 1997).

Para a maioria das metástases ósseas e cerebrais, radioterapia é o tratamento de escolha (ALLOLIO e FASSNACHT, 2006).

2.9.8 Prognóstico

Devido à heterogeneidade e raridade, o estabelecimento de fatores prognósticos em relação ao TCA é difícil. A importância prognóstica da histologia é controversa, principalmente para pacientes pediátricos (SANDRINI, RIBEIRO e LACERDA, 1997).

Ribeiro et al., em estudo avaliando 40 casos de TCA em crianças, concluíram que idade maior, intervalo de seis meses ou mais entre início dos sintomas e diagnóstico, níveis de esteróides urinários elevados e tamanho do tumor maior que

200 cm³ estão associados a maior risco de falência de tratamento. Mas apenas a última variável demonstrou valor prognóstico independente (RIBEIRO et al., 1990). Outro estudo também associou tumores pequenos (menores que 200 cm³ ou 100 g) a bom prognóstico, independentemente da histologia (MICHALKIEWICZ et al., 1997). Sabbaga et al. relataram associação de idade menor que dois anos, diagnóstico precoce (sintomas há menos de seis meses) e ressecção cirúrgica completa a melhor sobrevida (SABBAGA et al., 1993).

Ciftci et al. não encontraram correlação entre menor idade e bom prognóstico, assim como não encontraram dados suficientes para afirmar que os critérios para malignidade são diferentes entre adultos e crianças (CIFTCI et al., 2001).

A maioria das publicações não demonstra correlação entre sobrevida e sexo do paciente, e poucos estudos sugerem uma maior sobrevida em mulheres. Independentemente da histologia do tumor, um curso clínico benigno é observado em pacientes com a forma clínica virilizante simples, sendo a maioria crianças. Pacientes com síndrome mista apresentam história natural mais agressiva, e a maioria é adulta. A duração dos sintomas antes do diagnóstico não depende da forma clínica, pois mesmo tumores funcionantes apresentam esteroidogênese ineficiente, relacionada com manifestação mais tardia (WAJCHENBERG et al., 2000).

Outro estudo relata que pacientes com síndrome de Cushing ou virilização isoladas apresentam melhor prognóstico em relação àqueles com síndrome de Cushing associada a virilização (MENDONÇA et al., 1995).

Geralmente, crianças com TCA apresentam melhor prognóstico em relação aos adultos (STRATAKIS e CHROUSOS, 2000; NARASIMHAN et al., 2003). Cura é observada em pacientes operados nos estádios precoces, enquanto o tumor ainda está encapsulado (STRATAKIS e CHROUSOS, 2000).

A ocorrência de extravasamento de células tumorais durante a cirurgia pode ser a causa de recorrência. Contudo, em alguns estudos, a ruptura da cápsula tumoral não diminuiu a sobrevida (TAUCHMANOVÀ et al., 2004).

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO

Trabalho retrospectivo baseado na revisão de prontuários, realizado na Unidade de Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Hospital de Clínicas, UFPR.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Pacientes portadores de TCA (n = 136) atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre maio de 1966 e julho de 2006.

Foram coletados os seguintes dados dos prontuários: idade, sexo, idade ao diagnóstico, tempo de evolução da doença (intervalo entre o início dos sinais e sintomas e o diagnóstico), peso, estatura e índice de massa corporal (IMC) ao diagnóstico, forma clínica, ocorrência de convulsão, valores de exames laboratoriais (17-KS, 17-OHCS e cortisol livre urinários; DHEA-S, testosterona, atividade de renina plasmática (PRA), aldosterona, cortisol basal, ritmo de cortisol, sódio, potássio, uréia e creatinina plasmáticos), data da cirurgia, estágio do tumor, laudo anátomo-patológico, ocorrência de recidiva, tempo até a recidiva, *status* atual (vivo sem doença, vivo com doença, óbito), tempo de duração da hipertensão após a cirurgia, tratamento medicamentoso da hipertensão e tempo de uso do anti-hipertensivo.

Para análise das características da hipertensão arterial no curso do TCA foram avaliados os pacientes hipertensos (n = 109). Já para avaliar se a presença de hipertensão determinou diferenças em relação ao sexo, idade ao diagnóstico, IMC, forma clínica de apresentação do TCA, estadiamento tumoral e óbito, foram comparados os grupos de pacientes normotensos (n = 14) e hipertensos (n = 109).

3.2.1 Hipertensão Arterial

O diagnóstico de hipertensão foi baseado no *Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents* (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004), que define hipertensão como pressão arterial sistólica (PAS) e(ou) pressão arterial diastólica (PAD) $\geq 95^{\circ}$ percentil para sexo, idade e estatura, em três ou mais ocasiões.

3.2.1.1 Persistência da hipertensão arterial

Como o protocolo de tratamento do TCA da UEP preconiza o uso de hidrocortisona no pré, per e pós-operatório para prevenção de insuficiência adrenal, a HA foi considerada persistente quando os pacientes apresentavam valores de PA acima dos valores de referência, além do quinto dia de pós-operatório.

3.2.2 Índice de Massa Corporal

Os percentis de IMC foram classificados de acordo com os dados do NCHS/CDC/2000 (*National Center of Health Statistics/Center for Disease Control and Prevention*). Trinta e três pacientes com idade cronológica ≤ 2 anos não foram incluídos na análise do IMC, bem como três por falta de dados auxológicos completos. Os pacientes foram classificados em normais, sobrepeso (75° - 95° percentil) e obesidade ($> 95^{\circ}$ percentil).

3.2.3 Formas Clínicas de TCA

De acordo com os sinais e sintomas e dados laboratoriais, os pacientes foram classificados em quatro tipos de forma clínica (JOB, 1980; NEW et al., 1990):

- Síndrome de Cushing: se os pacientes apresentassem sinais típicos da síndrome, como obesidade centrípeta, fâcies de “lua cheia”, giba, pletora, retardo de crescimento, hipertensão arterial, atrofia muscular, acne.

- Forma virilizante: na menina, hipertrofia de clitóris, pubarca precoce e(ou) hirsutismo, voz grave, hipertrofia muscular, crescimento acelerado e acne; no menino, aumento do tamanho do pênis, pubarca, voz grave, hipertrofia muscular, crescimento acelerado, acne, sem aumento do volume testicular.
- Forma mista: quando estivessem presentes sinais de virilização e Cushing. Alguns pacientes estavam tão virilizados que os sinais poderiam estar mascarando os sinais da síndrome de Cushing. Por isso, aqueles casos que apresentassem valores de 17-OHCS e(ou) cortisol elevados e(ou) ausência de ritmo circadiano de cortisol, juntamente com sinais de virilização, também foram considerados como forma mista.
- Forma não-funcionante: pacientes sem manifestações endócrinas clínicas e laboratoriais típicas.

3.2.4 Dosagens Laboratoriais

A maioria das dosagens bioquímicas e hormonais foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Por ser um estudo retrospectivo, abrangendo um período de 40 anos, não há uniformidade na metodologia dos exames complementares.

3.2.4.1 Exames de bioquímica do sangue

Não é incomum a ocorrência de hipertensão do tipo mineralocorticoide entre os pacientes com TCA. Por isso, é rotina da UEP dosar potássio e sódio em praticamente todos os pacientes. A fim de afastar causas renais de hipertensão arterial, uréia e creatinina são dosadas em todos os pacientes com TCA.

QUADRO 3 - VALORES DE REFERÊNCIA DAS DOSAGENS BIOQUÍMICAS

EXAME	MÉTODO	VALOR DE REFERÊNCIA
Creatinina (mg/dl)	Jaffé	RN (1 – 4 dias): 0,3 – 1,0 0 – 5 anos: 0,3 – 0,5 5 – 10 anos: 0,5 – 0,8 11 – 18 anos: 0,7 – 1,2 (sexo masculino) 11 – 18 anos: 0,5 – 1,0 (sexo feminino)
Potássio (mEq/l)	Fotômetro de chama/ISE	Sexo masculino: 3,5 – 4,5 Sexo feminino: 3,4 – 4,4
Sódio (mEq/l)	Fotômetro de chama/ISE	136 – 145
Uréia (mg/dl)	Urease UV	12,8 – 42,8

FONTE: Laboratório de Análises Clínicas do HC/UFPR

3.2.4.2 DHEA-S, cortisol e testosterona

DHEA-S, cortisol e testosterona total foram dosados no analisador Immulite 2000[®] (kit DPC[®]), por imunoensaio competitivo de quimiluminescência. A sensibilidade analítica dos métodos foi: testosterona total 15 ng/dl; DHEA-S 2 µg/dl e cortisol 0,2 µg/dl. O valor mínimo da curva de calibração de DHEA-S é 15 µg/dl.

Os valores de referência para os métodos utilizados estão apresentados no quadro 4.

QUADRO 4 - VALORES DE REFERÊNCIA DOS ESTERÓIDES PLASMÁTICOS

EXAME	VALOR DE REFERÊNCIA		
Cortisol (µg/dl)	Manhã: 5 – 25		
Ritmo circadiano de cortisol	Presente ou ausente		
	Idade cronológica	Meninas	Meninos
DHEA-S (µg/dl)	1 – 5 meses	5 – 55	≤ 41
	6 – 11 meses	5 – 30	5 – 20
	1 – 5 anos	≤ 20	≤ 40
	6 – 9 anos	≤ 140	≤ 145
	10 – 11 anos	15 – 260	15 – 155
	12 – 14 anos	20 – 535	20 – 500
	15 – 17 anos	35 – 535	30 – 535
Testosterona total (ng/dl)	Meninos e meninas pré-púberes: < 15 Meninos em puberdade e adulto: 250 – 1350 Meninas em puberdade e adultas: 15 – 70		

FONTE: Fisher (2000)

3.2.4.3 Aldosterona

Aldosterona (ng/dl) foi dosada em 14 pacientes, por radioimunoensaio, conforme método de Bayard et al. (1970).

3.2.4.4 PRA

PRA (ng/ml/h) foi dosada em oito pacientes, por radioimunoensaio, por laboratórios de apoio (CRIESp, São Paulo; Frischmann-Aisengart, Curitiba).

3.2.4.5 Esteróides urinários

17-cetoesteróides (17-KS) foram dosados segundo método de Callow, Callow e Emmens (1938).

17-hidroxicorticoesteróides (17-OHCS) foram determinados utilizando o método de Reddy modificado (REDDY, JENKINS e THORN, 1954; REDDY, 1952).

Cortisol livre urinário foi dosado por radioimunoensaio, por laboratórios de apoio (CRIESp, São Paulo; Frischmann-Aisengart, Curitiba).

Os valores de referência dos esteróides urinários estão apresentados no quadro 5.

QUADRO 5 - VALORES DE REFERÊNCIA DOS ESTERÓIDES URINÁRIOS

ESTERÓIDE URINÁRIO	FAIXA ETÁRIA	VALORES NORMAIS
17-KS	Até 1 mês	1,5 – 2,5 mg/24h
	Até 8 anos	0,5 – 2,0 mg/24h
	Puberdade	5,0 – 15,0 mg/24h
17-OHCS	-	3,1 ± 1,1 mg/m ² /24h
Cortisol livre	-	< 100 µg/24h

FONTE: Sandrini (1993)

3.2.5 Diagnóstico Histopatológico do TCA

Para o diagnóstico histopatológico, foram utilizados os métodos de Hough Jr., Hollifield, Page e Hartmann (1979)⁵, van Slooten, Schaberg, Smeenk e Moolenaar (1985)⁶, Weiss (1984)⁷ e Weiss, Medeiros e Vickery Jr. (1989)⁸, citados por Sandrini, Ribeiro e Lacerda (1997).

3.2.6 Estadiamento Tumoral

O estadiamento dos tumores seguiram os critérios propostos por Sandrini et al. (quadro 6).

QUADRO 6 - ESTADIAMENTO DO TCA EM CRIANÇAS

ESTÁDIO	DESCRIÇÃO
I	Tumor totalmente ressecado; peso do tumor < 200 g; ausência de metástase
II	Tumor totalmente ressecado com margens cirúrgicas negativas; peso do tumor > 200 g; ausência de metástase
III	Tumor residual (micro ou macroscópico) ou inoperável, sem metástase
IV	Metástase à distância no diagnóstico

FONTE: Sandrini, DeLacerda e Sampaio (1993)

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1), sob o número CEP/HC 1467.132/2007-06 no dia 26 de junho de 2007.

⁵HOUGH JUNIOR, A. J. et al. Prognostics factors in adrenal cortical tumors: a mathematical analysis of clinical and morphologic data. **Am J Clin Pathol**, Baltimore, v.72, n.3, p.390-399, Sept. 1979.

⁶van SLOOTEN, H. et al. Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. **Cancer**, Philadelphia, v.55, n.4, p.766-773, Feb. 1985.

⁷WEISS, L. M. Comparative histologic study of 43 metastasizing and non-metastasizing adrenocortical tumors. **Am J Surg Pathol**, New York, v.8, p.163-169, 1984.

⁸WEISS, L. M.; MEDEIROS L. J; VICKERY JR., A. L. Pathologic features of prognostic significance in adenocortical carcinoma. **Am J Surg Pathol**, New York, v.13, n.3, p.202-206, 1989.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram obtidos retrospectivamente e registrados no instrumento de coleta de dados, sendo então digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel[®]), conferidos e exportados para o programa Statistica[®].

Para avaliar possíveis diferenças entre variáveis contínuas de distribuição assimétrica, foi aplicado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney.

Para avaliar possíveis diferenças entre variáveis categóricas foram aplicados os testes Exato de Fisher, Qui-quadrado de Pearson e Qui-quadrado para tendências lineares para tabelas 2 x 2, 2 x n e 2 x n, com pelo menos uma variável ordinal, respectivamente.

O modelo de análise multivariada por Regressão Logística foi aplicado para identificar as principais variáveis contribuintes para a ocorrência de hipertensão arterial e óbito e para ocorrência de encefalopatia hipertensiva na vigência de hipocalcemia.

Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%.

4 RESULTADOS

Dos 136 pacientes, 109 eram hipertensos, 14 eram normotensos e em 13 não se obtiveram os dados de pressão arterial.

4.1 DADOS DOS PACIENTES HIPERTENSOS

4.1.1 Sexo

Dos 109 pacientes, 79 (72,5%) eram do sexo feminino e 30 (27,5%) do sexo masculino, com uma relação feminino:masculino de 2,6:1.

4.1.2 Idade ao Diagnóstico

A mediana de idade ao diagnóstico foi de 38 meses, variando de 8 a 189 meses. Quatro pacientes nasceram com sinais de virilização porém o diagnóstico de TCA só foi feito aos 14, 15, 19 e 48 meses de idade.

Quando a amostra foi analisada de acordo com o sexo, os seguintes dados foram obtidos: mediana de idade ao diagnóstico das meninas 34 meses (mínimo 8, máximo 172) e dos meninos 41 meses (mínimo 12, máximo 189).

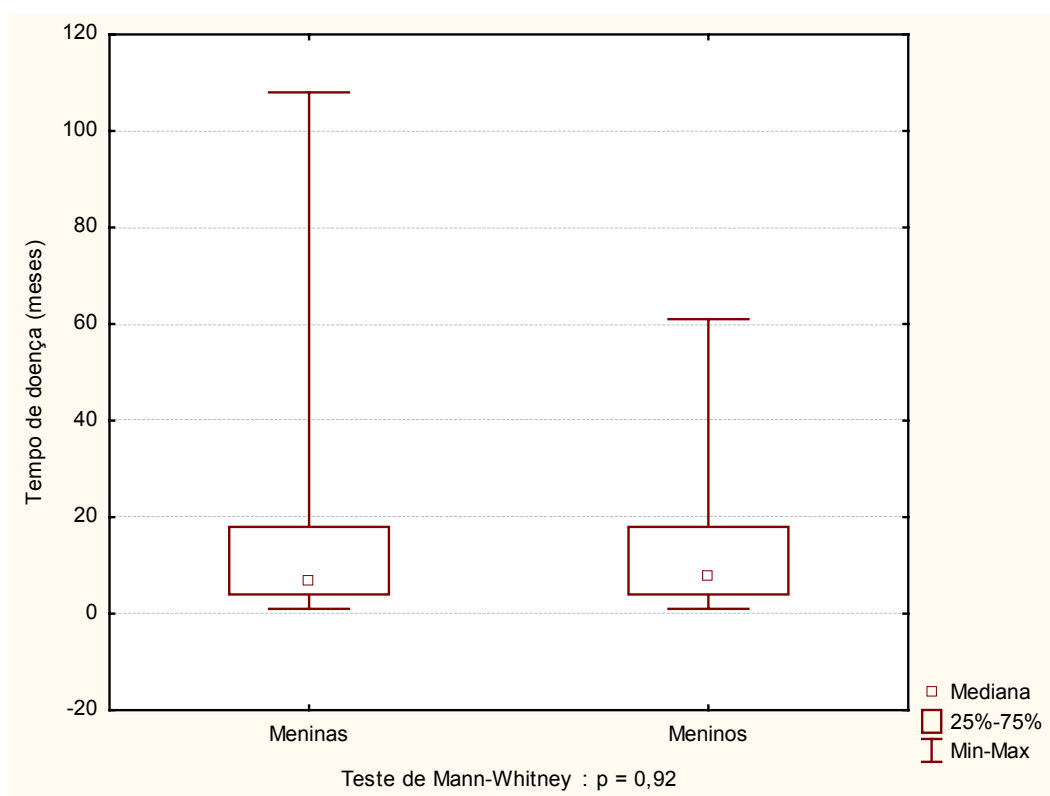
Observou-se uma tendência de maior idade ao diagnóstico nos meninos ($p = 0,07$).

4.1.3 Tempo de Doença

A mediana do intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 7 meses, variando de 0,0 a 108 meses.

Não se observou diferença significativa entre meninos e meninas em relação às medianas de tempo de doença ($p = 0,92$) (gráfico 1).

GRÁFICO 1 - TEMPO DE DOENÇA DE ACORDO COM O SEXO



4.1.4 Índice de Massa Corporal vs. Forma Clínica

A tabela 1 mostra a distribuição numérica e percentual do IMC em relação à forma clínica de 73 pacientes. Não foram incluídas 33 crianças com idade ≤ 2 anos e 3 por dados incompletos. Não se observou associação entre IMC e forma clínica ($p = 0,58$). Neste cálculo não foram incluídas as formas Cushing e não-funcionante devido ao pequeno número de casos.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO PERCENTUAL DO IMC vs. FORMA CLÍNICA (n = 73)

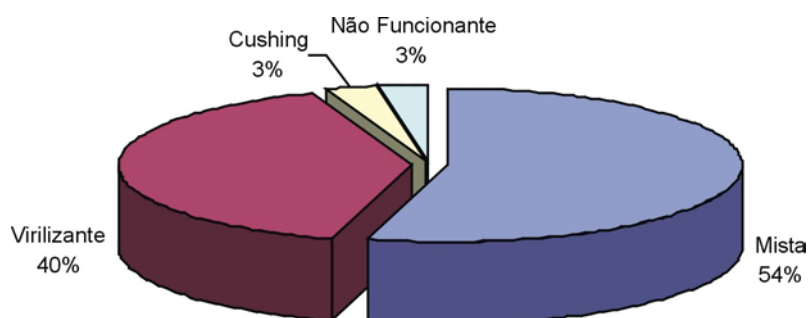
FORMA CLÍNICA	IMC					
	Obesidade		Sobrepeso		Normal	
	n	%	n	%	n	%
Virilizante	12	16,4	10	13,7	12	16,4
Mista	16	22,0	9	12,3	9	12,3
Cushing	1	1,3	1	1,3	0	-
Não-funcionante	1	1,3	0	-	2	2,7
TOTAL	30		20		23	

NOTA: Teste qui-quadrado para tendências lineares: $p = 0,58$ (incluídas as formas virilizante e mista).

4.1.5 Formas Clínicas

O gráfico 2 ilustra a distribuição dos casos de acordo com a forma clínica. Observou-se que 97% dos tumores eram funcionantes, com predomínio da forma mista.

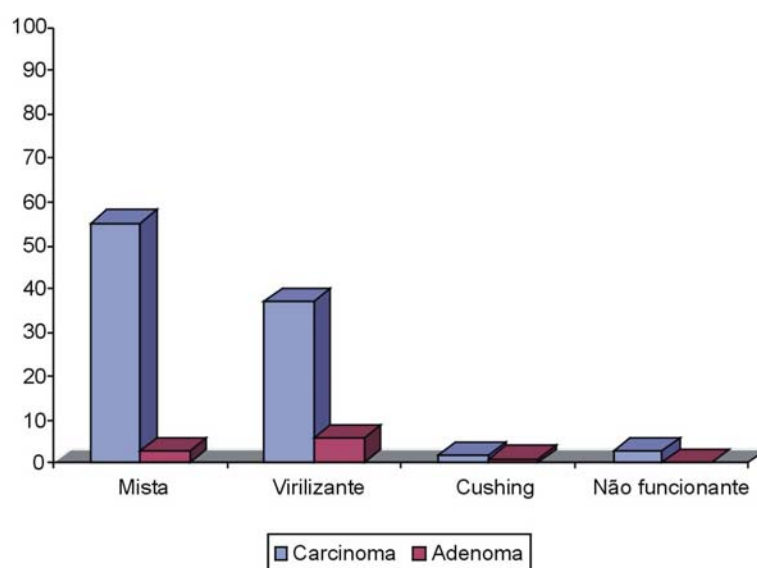
GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA



4.1.5.1 Forma clínica vs. histopatologia

Em todas as formas clínicas houve predomínio de carcinoma (gráfico 3).

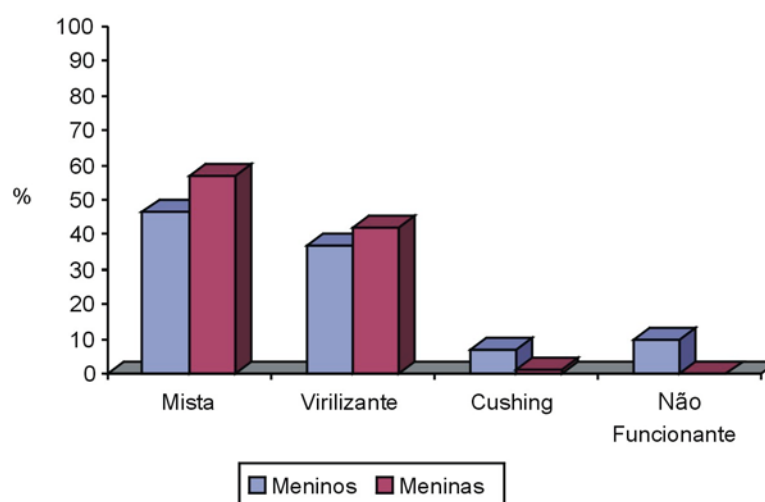
GRÁFICO 3 - FREQUÊNCIA E RELAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS DE ACORDO COM A HISTOPATOLOGIA (CARCINOMA VS. ADENOMA)



4.1.5.2 Forma clínica vs. sexo

No gráfico 4, está representada a distribuição das formas clínicas de acordo com o sexo. Não se encontrou diferença significativa entre os sexos em relação às formas virilizante e mista. Entretanto, quando se consideraram as formas Cushing (2 pacientes) e não-funcionante (3 pacientes), os meninos foram mais afetados (83,3%; $p < 0,01$).

GRÁFICO 4 - FREQUÊNCIA E RELAÇÃO DAS FORMAS CLÍNICAS DE ACORDO COM O SEXO



4.1.6 Exames Laboratoriais

Nenhum paciente apresentou alteração dos valores de uréia e creatinina.

Dezessete pacientes apresentaram hipocalcemia (potássio $\leq 3,5$ mEq/l).

17-OHCS e 17-KS urinários foram dosados em 59 pacientes, estando elevados em 42 e 58, respectivamente. Cortisol livre urinário foi dosado em 17 pacientes, estando elevado em 8.

Testosterona estava elevada em 69 de 73 e DHEA-S em 65 de 71 pacientes analisados.

Cortisol plasmático matinal (~8 horas) foi determinado em 68 pacientes, estando aumentado em 15. O ritmo circadiano de cortisol foi pesquisado em 27 pacientes, estando ausente em 22.

Aldosterona foi dosada em 14 pacientes e estava elevada em 8.

PRA foi medida em apenas 8 pacientes, tendo sido encontrados tanto valores baixos como normais, sem correlação com os níveis de potássio e aldosterona (tabela 2).

TABELA 2 - EXAMES HORMONAIS: NÚMERO DE PACIENTES ANALISADOS E DE RESULTADOS ALTERADOS

EXAME LABORATORIAL	NÚMERO DE PACIENTES ANALISADOS	NÚMERO DE RESULTADOS ALTERADOS
17-KS	59	58
17-OHCS		42
Cortisol livre urinário	17	8
Testosterona	73	69
DHEA-S	71	65
Cortisol matinal	68	15
Ritmo circadiano do cortisol	27	22
Aldosterona	14	8

4.1.7 Encefalopatia Hipertensiva

Nesta casuística, observou-se a ocorrência de 11 (10,1%) casos de encefalopatia hipertensiva (cefaléia, vômitos, palidez, sudorese, distúrbio de conduta e convulsão). Uma paciente (#2) de 6,3 anos apresentou hipertermia, palidez, sudorese, alucinações e foi a óbito por hérnia de amígdala e uncus. É o único caso de carcinoma de glomerulosa da casuística (aldosterona 111 ng/dl). Uma paciente (#3) de 7,9 anos foi a óbito por edema cerebral grave e hérnia de amígdalas cerebelares. Outra menina (#4) de 3,2 anos evoluiu com epilepsia e distúrbio de conduta. Um menino (#11) de 2,8 anos desenvolveu acidente vascular cerebral hemorrágico e amaurose cortical. Os 11 pacientes tinham a forma clínica mista e 7 apresentaram hipocalcemia. Em 6 dos 11 pacientes, a manifestação clínica cardinal inicial foi convulsão generalizada em vigência de hipertensão maligna (quadro 7). O último óbito decorrente de EH foi em 1990 (paciente #6).

QUADRO 7 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COM TCA E EH

NÚMERO	SEXO	IDADE (anos)	PAS (mmHg)	(PAD (mmHg)	K ⁺ (mEq/l)	17-KS (mg/dia)	17-OH (mg/m ² /dia)	CORTISOL (μd/dl)	ALDOSTERONA (ng/dl)
1	F	5,9	174	150	5,4	8,2	6,36
2	F	6,3	220	150	3,5	5,2	12,3	...	111
3	F	7,9	180	100	3,8	41	15,5
4	F	3,2	220	140	3,1	8,3	24,3	48,5	...
5	M	4,1	160	120	3,5	109	28,6
6	F	1,9	170	120	3,7	6,6	14,1	13	...
7	M	3,9	180	140	2,9	146	39,3	30	120
8	M	9,7	120	85	3,0	51,5	15,3
9	F	5,5	160	120	4,9	20,9-22,2 ⁽¹⁾	78,9
10	F	6	160	120	3,1
11	M	2,8	230	180	3,0	42	...

(1) Valores de cortisol de 8 horas: 20,9; 23 horas: 22,2.

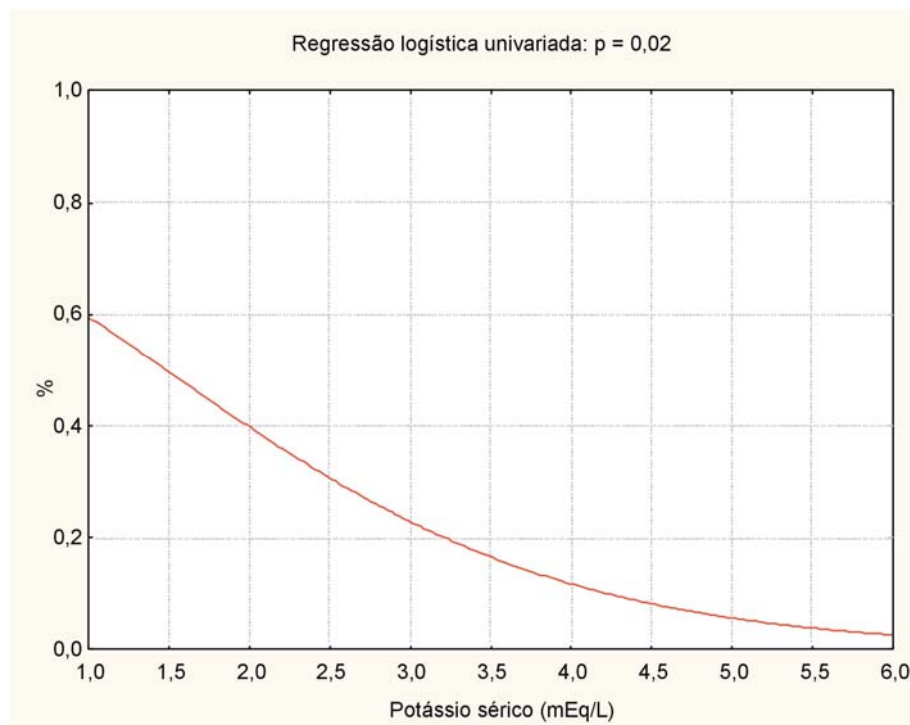
O quadro 8 mostra o número (n) total de pacientes com TCA, com TCA e hipertensão e com encefalopatia hipertensiva e sua distribuição por década.

QUADRO 8 - DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE CASOS DE TCA E EH POR DÉCADA

ANOS	TCA (n)	TCA + HA (n)	EH (n)
1966 - 1969	6	6	0
1970 - 1979	15	12	3
1980 - 1989	26	21	2
1990 - 1999	51	42	2
2000 - 2006	38	28	4
TOTAL (n)	136	109	11

A probabilidade de encefalopatia hipertensiva de acordo com os níveis de potássio foi calculada por regressão logística univariada. Como mostra o gráfico 5, quanto menor a calemia, maior a probabilidade de encefalopatia hipertensiva ($p = 0,03$).

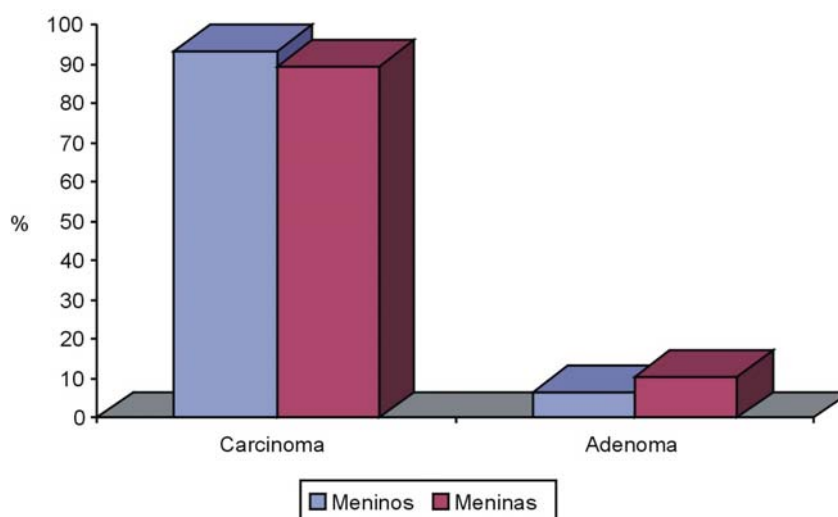
GRÁFICO 5 - PROBABILIDADE DE ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA DE ACORDO COM OS NÍVEIS DE POTÁSSIO SÉRICO



4.1.8 Histopatologia

Como mostra o gráfico 6, o número de carcinomas foi muito maior que o de adenomas, mostrando relação carcinoma:adenoma de 9,7:1 (97 carcinomas, 10 adenomas e 2 não-referidos). Não se encontrou diferença em relação ao sexo, tanto para carcinomas como para adenomas (teste exato de Fisher; $p = 0,79$).

GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O SEXO E HISTOPATOLOGIA



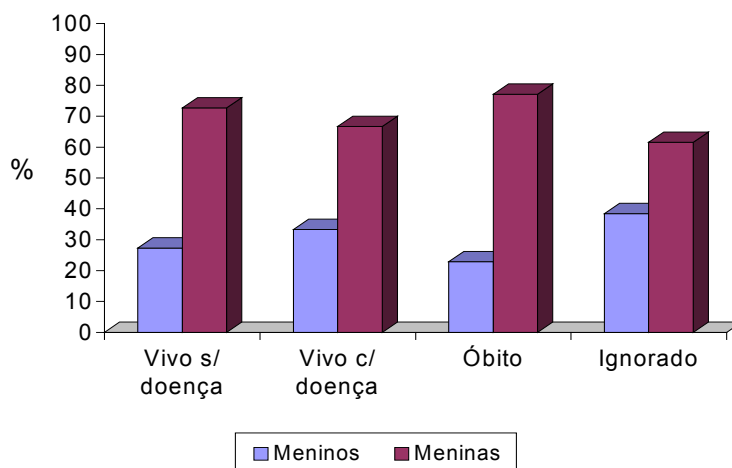
4.1.9 Estadiamento

Os estádios I e II foram mais freqüentes (42,5% e 36,7%, respectivamente), sendo que os estádios III e IV perfizeram 7,2% e 13,7%, respectivamente.

4.1.10 Evolução Clínica

Quando se considerou a evolução dos pacientes, foram encontrados os seguintes dados: vivo, livre de doença, 55 pacientes (50,5%); óbitos, 35 (32,1%), ignorada, 13 (11,9%) e vivo, com doença, 6 (5,5%). O gráfico 7 mostra a distribuição da evolução clínica de acordo com o sexo. Não houve diferença significativa entre os sexos ($p > 0,05$).

GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE ACORDO COM O SEXO



4.1.11 Recidiva

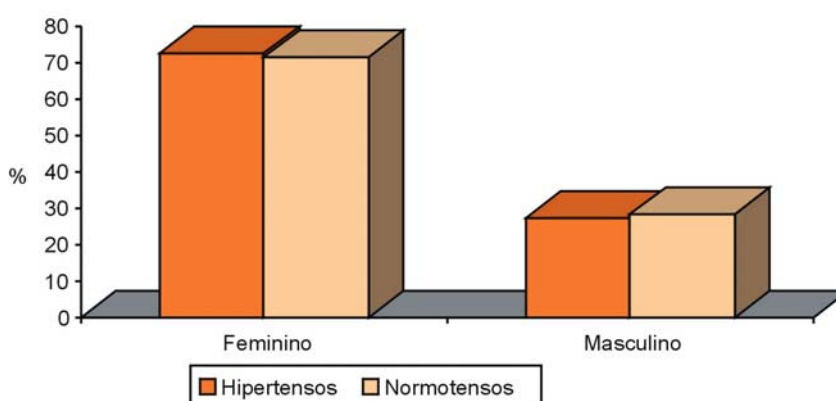
Dos 109 pacientes, dados referentes a recidiva não foram encontrados em 5. Dos 104 pacientes, 71 (68,3%) não apresentaram recidiva e 33 (31,7%) apresentaram. O tempo de recidiva foi em média 15,4 meses, com mediana de 6 e tempos mínimo e máximo de 1 e 136 meses, respectivamente.

4.2 ANÁLISE INTERGRUPOS (HIPERTENSOS VS. NORMOTENSOS)

4.2.1 Sexo

Na comparação entre os pacientes com e sem hipertensão, não foi observada diferença quanto ao sexo ($p = 1,00$) (gráfico 8).

GRÁFICO 8 - HIPERTENSÃO ARTERIAL DE ACORDO COM O SEXO



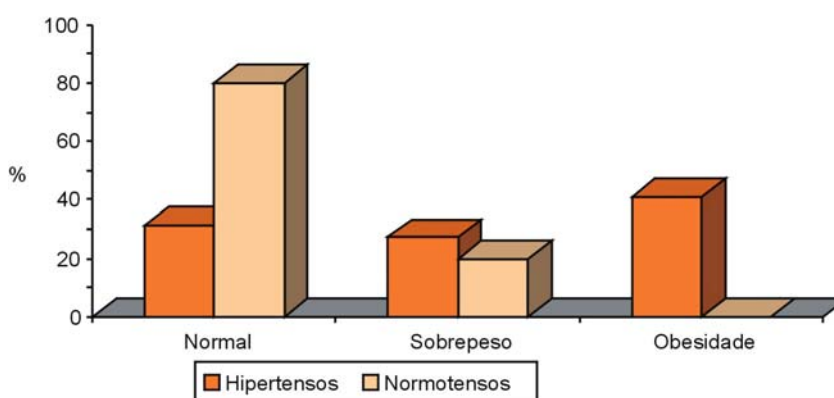
4.2.2 Idade ao Diagnóstico

Não houve diferença entre a mediana de idade do grupo de pacientes hipertensos (38 meses; mínimo 8, máximo 189) e a mediana de idade do grupo sem hipertensão (50 meses; mínimo 0,16, máximo 239) ($p = 0,44$). Da mesma forma, a mediana do intervalo entre o início dos sintomas e o diagnóstico não foi diferente nos dois grupos (7 meses; mínimo 1, máximo 108 e 18 meses; mínimo 0,16, máximo 48, respectivamente) ($p = 0,19$).

4.2.3 Índice de Massa Corporal

Trinta e seis pacientes (40,4%) apresentavam IMC normal, 23 (25,9%), sobrepeso e 30 (33,7%), obesidade. Todos os pacientes com obesidade eram hipertensos. Observa-se no gráfico 9 a distribuição do IMC de acordo com a presença ou não de hipertensão arterial ($p = 0,007$).

GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O IMC



NOTA: Teste Qui-quadrado de Pearson: $p = 0,007$.

No modelo de regressão logística, incluindo as variáveis independentes sexo, tempo de doença, idade ao diagnóstico, forma clínica, estadiamento e IMC, observou-se que o IMC foi a variável selecionada como significativa para a ocorrência de hipertensão arterial (tabela 3).

TABELA 3 - ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO LOGÍSTICA) PARA A VARIÁVEL DEPENDENTE HIPERTENSÃO ARTERIAL

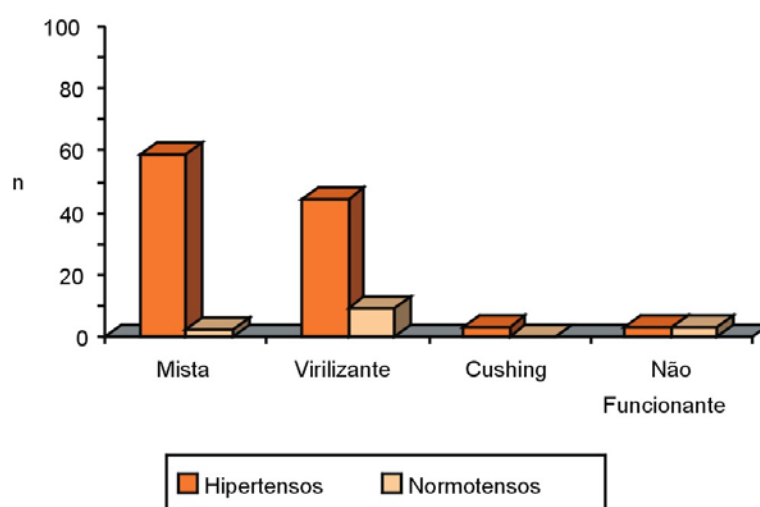
VARIÁVEIS INDEPENDENTES	OR	IC 95%	p
Sexo	0,46	0,07 – 3,09	0,42
Tempo de doença	0,98	0,94 – 1,02	0,57
Idade ao diagnóstico	0,98	0,97 – 1,00	0,18
Forma clínica	2,05	0,80 – 5,21	0,13
Estadiamento	2,28	0,76 – 6,83	0,13
IMC	7,71	1,47 – 40,31	0,01

NOTA: % casos corretamente classificados = 91,57% $p = 0,002$.

4.2.4 Formas Clínicas

Hipertensão arterial foi observada em todas as formas clínicas do TCA (gráfico 10). Entre os pacientes hipertensos, predominou a forma mista (55%) ($p = 0,01$). No grupo de pacientes normotensos, houve predomínio da forma virilizante (71,4%). Todos os pacientes com síndrome de Cushing isolada eram hipertensos, assim como 3 dos 6 pacientes com TCA não-funcionante (gráfico 10).

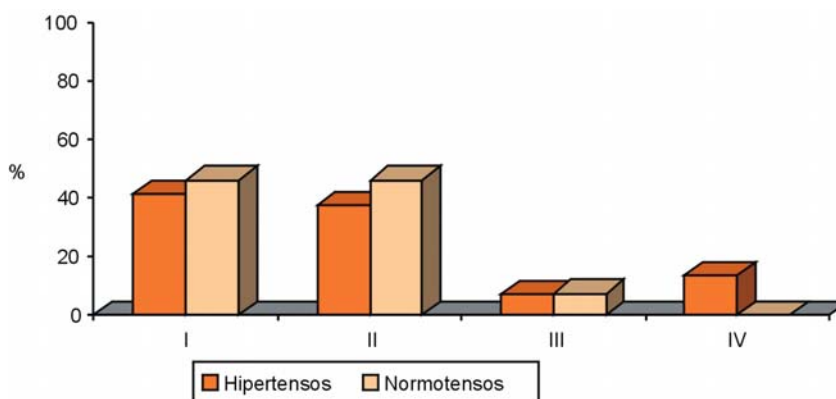
GRÁFICO 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM A FORMA CLÍNICA



4.2.5 Estadiamento

Quando se comparou o estadiamento dos pacientes com hipertensão com o dos pacientes normotensos, não se verificou diferença estatisticamente significativa ($p = 0,55$) (gráfico 11).

GRÁFICO 11 - DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO

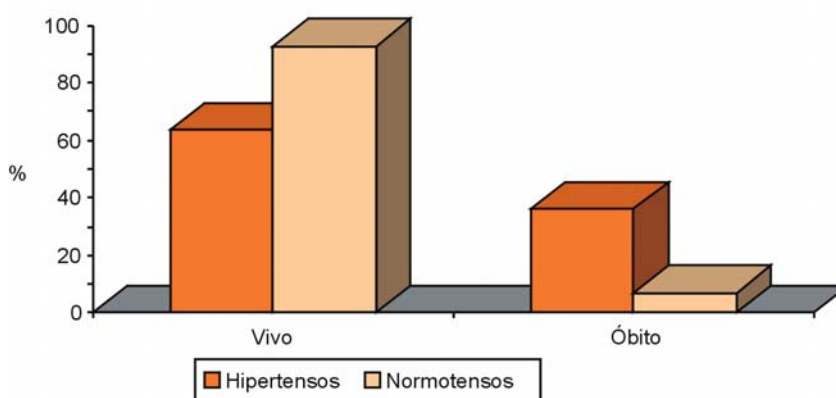


NOTA: Teste Qui-quadrado de Pearson: $p = 0,55$.

4.2.6 Óbito

No gráfico 12 está representada a distribuição dos casos de óbito de acordo com a presença ou não de hipertensão arterial. Dos 110 casos com informações disponíveis sobre pressão arterial e evolução, observou-se que, de 39 crianças que evoluíram para óbito, 35 eram hipertensas ($p = 0,03$).

GRÁFICO 12 - EVOLUÇÃO DE ACORDO COM A PRESSÃO ARTERIAL



NOTA: Teste Exato de Fisher: $p = 0,03$.

No modelo de regressão logística, incluindo as variáveis independentes sexo, tempo de doença, idade ao diagnóstico, forma clínica, estadiamento, IMC e hipertensão arterial, verificou-se que o estadiamento foi a variável selecionada como significativa

para a ocorrência de óbito. A hipertensão arterial poderia ser uma variável significativa em virtude do maior OR. Entretanto, devido ao intervalo de confiança muito amplo e o pequeno número de casos de pacientes normotensos, não se pode inferir a contribuição da presença da hipertensão arterial para o índice de óbito (tabela 4).

TABELA 4 - ANÁLISE MULTIVARIADA (REGRESSÃO LOGÍSTICA) PARA A VARIÁVEL DEPENDENTE ÓBITO

VARIÁVEIS INDEPENDENTES	OR	IC 95%	p
Sexo	0,43	0,13 – 1,41	0,16
Tempo de doença	1,00	0,97 – 1,04	0,65
Idade ao diagnóstico	1,01	0,99 – 1,02	0,08
Forma clínica	1,61	0,96 – 2,69	0,06
Estadiamento	2,57	1,50 – 4,41	0,001
IMC	1,07	0,53 – 2,15	0,84
HAS	7,38	0,67 – 80,25	0,10

NOTA: % casos corretamente classificados = 80,00% p = 0,001.

Na tabela 5, são mostrados os valores de p para sexo, idade ao diagnóstico, IMC, forma clínica, estadiamento e óbito entre pacientes hipertensos e normotensos.

TABELA 5 - COMPARAÇÃO DAS VARIÁVEIS INDEPENDENTES ENTRE HIPERTENSOS E NORMOTENSOS

VARIÁVEIS	VALOR DE p
Sexo	NS
Idade ao diagnóstico	NS
IMC	0,007
Forma clínica	0,01
Estadiamento	NS
Óbito	0,03 ⁽¹⁾

(1) No modelo de análise multivariada, a HA não é significativa para óbito em virtude do amplo intervalo de confiança e pequeno número de pacientes normotensos.

4.3 MANEJO DA HIPERTENSÃO

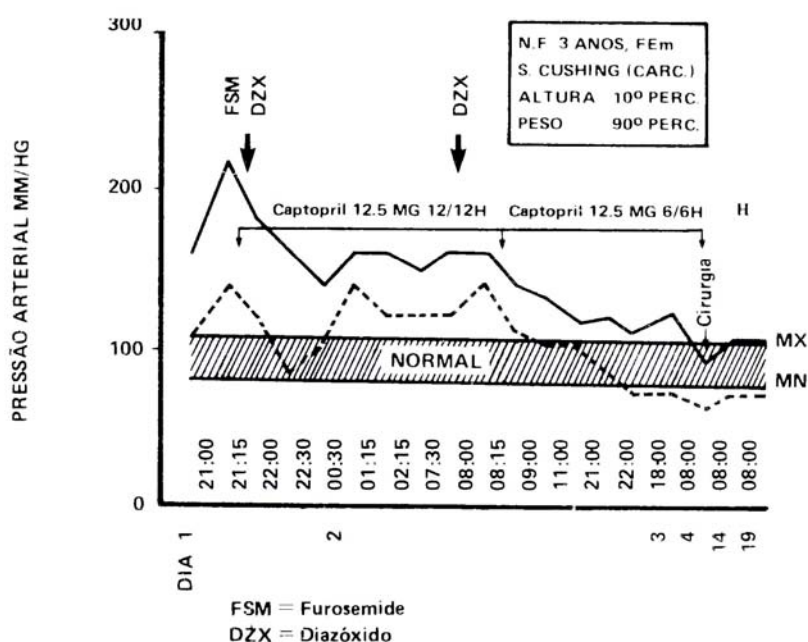
Cinquenta e sete pacientes receberam tratamento, em forma de monoterapia (54,4%) ou politerapia (45,6%). Quarenta e sete pacientes não receberam tratamento ou porque foram classificados como portadores de pré-hipertensão ou porque o conceito

de hipertensão adotado diferia do empregado neste estudo. Em 5 pacientes, os dados referentes a tratamento não eram disponíveis. Captopril (dose em mg/kg/dia de 8 em 8 horas: média 1,8; mediana 1,5; mínima 0,15; máxima 5) foi utilizado como monoterapia em 31 pacientes e combinado com outras drogas (cetoconazol, espironolactona, furosemida, nifedipina, propranolol) em 17. Outros esquemas anti-hipertensivos foram utilizados nos demais pacientes.

O tempo de uso de droga anti-hipertensiva variou de 1 a 480 dias, com mediana de 17,5 dias, em 46 pacientes. Em 8 pacientes, esse dado não foi disponível e 2 continuavam em uso de anti-hipertensivo.

A figura 2 mostra os valores de pressão arterial diastólica e sistólica de uma paciente admitida na Unidade de Terapia Intensiva por encefalopatia hipertensiva. Inicialmente, recebeu furosemida (FSM) e diazóxido (DZX) e logo em seguida foi introduzido captopril. O diazóxido foi suspenso no segundo dia. A partir do uso de captopril na dose de 3 mg/kg/dia, a pressão arterial normalizou-se.

FIGURA 2 - EFEITO HIPOTENSOR DO CAPTOPRIL EM UM PACIENTE ADMITIDO NA UTI POR ENCEFALOPATIA HIPETENSIVA



4.4 DURAÇÃO DA HIPERTENSÃO NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

Setenta e um pacientes permaneceram hipertensos por mais de cinco dias após a cirurgia. Desses, 41 estavam livres de doença, 26 foram a óbito (2 durante o ato operatório) e 10 pacientes foram perdidos para seguimento.

A tabela 6 mostra o tempo de duração da hipertensão arterial no período pós-operatório. A mediana do tempo de hipertensão nas crianças sem doença residual foi 9 dias (mínimo 5, máximo 480), enquanto a mediana nas crianças com doença residual foi 30 (mínimo 5, máximo 510) ($p = 0,02$).

Quando o tempo de duração de hipertensão foi avaliado em relação à forma clínica, observou-se que, na forma mista, a mediana de duração foi 30 dias, contra 8 na forma virilizante.

TABELA 6 - DURAÇÃO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL NO PERÍODO PÓS-OPERATÓRIO

CONDIÇÃO CLÍNICA	MEDIANA (MÍNIMO – MÁXIMO) (dias)	n
Pacientes sem doença residual	9 (5 – 480)	41
Pacientes com doença residual	30 (5 – 510)	30

NOTA: Teste de Mann-Whitney: $p = 0,02$.

5 DISCUSSÃO

Publicações sobre hipertensão arterial em crianças e adolescentes portadores de TCA são escassas. A maioria limita-se à descrição de casos isolados (AGARWALA et al., 1994; BARANWAL et al., 1999).

Kater et al., em uma revisão sobre hipertensão arterial em pacientes com TCA, ressaltaram a hipersecreção de DOC na patogênese da hipertensão (KATER et al., 1989).

Segundo Kater, Czepielewski e Biglieri, a hipertensão arterial em alguns pacientes com TCA estaria relacionada ao aumento da secreção de DOC secundária à diminuição da atividade da 11 β -hidroxilase, induzida pelo excesso de andrógenos e estrógenos (KATER, CZEPIELEWSKI e BIGLIERI, 1990).

Nesta casuística, DOC não foi dosada em nenhum paciente por problemas logísticos. A maioria dos laboratórios não efetuava a dosagem desse mineralocorticoide e quando essa se tornou disponível no Brasil, o Laboratório de Análises Clínicas do HC–UFPR não dispunha de convênio com os laboratórios que haviam introduzido a dosagem de DOC.

O seguimento em longo prazo de crianças com TCA e hipertensão arterial, tanto antes quanto após a cirurgia (e quimioterapia quando efetuada), também é pouco abordado na literatura (MAYER et al., 1997; DRIVER et al., 1998; CIFTCI et al., 2001; NARASIMHAN et al., 2003; RODRIGUEZ-GALINDO et al., 2005).

Da mesma forma, as características da hipertensão como história natural, complicações agudas e crônicas, manejo, resolução e tempo de persistência no pós-operatório são pouco estudadas.

Em virtude do expressivo número de pacientes com TCA atendidos na UEP e, particularmente, da grande experiência adquirida com o diagnóstico, a evolução e o manejo da hipertensão arterial, entendeu-se relevante fazer uma revisão ampla dessa casuística, com ênfase na hipertensão arterial.

5.1 HIPERTENSÃO ARTERIAL E TCA

Em estudo envolvendo crianças e adultos, Wajchenberg et al. relataram pressão arterial elevada em 36 de 44 pacientes com tumores funcionantes (9 de 13 crianças e 3 de 4 adultos) e pressão arterial normal em 3 pacientes com a forma não-funcionante. Segundo os autores, a hipertensão pode estar relacionada a excesso de glico e(ou) mineralocorticóides e(ou) ativação do sistema renina-angiotensina pela compressão do sistema vascular renal pelo tumor; havendo normalização da pressão arterial após a retirada do tumor (WAJCHENBERG et al., 2000). No presente estudo, três de seis pacientes com a forma não-funcionante eram hipertensos (gráfico 10). Contudo, a prevalência de hipertensão nesta casuística (88,6%) é semelhante à reportada por Wajchenberg et al. (76,6%).

Michalkiewicz et al., baseando-se na análise dos dados do registro internacional do TCA na infância, numa revisão de 254 casos de TCA, dos quais 43,3% oriundos da UEP e 36% de outros centros brasileiros, relataram hipertensão em 43% dos pacientes e em todas as formas clínicas (MICHALKIEWICZ et al., 2004).

Já Ribeiro e Figueiredo, num trabalho de revisão sobre TCA, referem que a hipertensão arterial está presente em 1/3 dos pacientes e que a patogênese é a mesma mencionada por Wajchenberg et al. Ainda, de acordo com aqueles autores, a pressão arterial normaliza-se em uma semana, diferente do achado deste estudo (RIBEIRO e FIGUEIREDO, 2004).

Sbragia et al. relataram hipertensão em 15 de 33 crianças (45,4%) (SBRAGIA NETO et al., 2000).

Sandrini et al. e Pereira et al., avaliando 58 e 125 pacientes respectivamente, relataram presença de hipertensão arterial em 55% e 56% dos casos. A casuística deste trabalho congrega os mesmos pacientes das séries de Sandrini et al. e Pereira et al. (SANDRINI, RIBEIRO e LACERDA, 1997; PEREIRA et al., 2004; PEREIRA et al., 2005). A diferença entre a prevalência encontrada por esses autores e a desta casuística

deve-se aos novos critérios de hipertensão arterial do *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP WORKING GROUP..., 2004) adotados neste trabalho.

Tauchmanová et al. encontraram hipertensão arterial moderada a grave em 15 (68%) de 22 pacientes adultos (22 a 59 anos) e referiram dificuldade no manejo da mesma. De acordo com esses autores, após a remoção cirúrgica parcial ou completa do tumor, o quadro clínico desapareceu em todos os pacientes, o mesmo não acontecendo com a hipertensão arterial. Naqueles pacientes em quem a pressão arterial normalizou, não há referência sobre tempo decorrido entre a remoção do tumor e a normalização da pressão arterial (TAUCHMANOVÁ et al., 2004).

5.2 HIPERTENSÃO ARTERIAL E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

A distribuição dos pacientes hipertensos de acordo com o índice de massa corporal mostra que obesidade foi encontrada em 16 pacientes com a forma mista e em 12 com a forma virilizante (tabela 1). Este achado é inesperado, pois se pensava que na forma mista a ocorrência de obesidade fosse significativamente maior. Também, a ocorrência de sobrepeso não diferiu entre as formas virilizante e mista. De três pacientes com síndrome de Cushing, um era obeso, um apresentava sobrepeso e, no terceiro (< 2 anos), o IMC não foi calculado. Dos três pacientes com forma não-funcionante, um era obeso e dois apresentavam IMC normal (tabela 1).

Esses achados podem não refletir a realidade uma vez que não foi determinada a composição corporal dos pacientes. Como se sabe, a maioria das crianças com a forma virilizante apresenta aumento da massa muscular, do conteúdo mineral ósseo (devido à puberdade precoce) (CARDOSO, 2006) e da estatura, os quais podem falsear os valores de IMC (HEYMSFIELD et al., 2007). Estes dados apontam para a necessidade de novas observações avaliando composição corporal.

5.3 ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA

Hipertensão maligna acompanhada de encefalopatia hipertensiva é raramente citada na maioria das casuísticas. Contudo, no trabalho de revisão de Rodriguez-Galindo et al. foram citados quatro artigos (RIBEIRO et al., 1990; WIENEKE, THOMPSON e HEFFESS, 2003⁹; SANDRINI, RIBEIRO e LACERDA, 1997; MICHALKIEWICZ et al., 2004), dos quais três envolvem parte desta casuística.

Hipertensão maligna e encefalopatia hipertensiva são raramente citadas como complicações no decurso do TCA (BORTOLOTTI et al., 2003), em especial naquelas crianças com excesso de mineralocorticóides (aldosterona e/ou DOC) combinado com hipersecreção de glicocorticóides (DLUHY e WILLIAMS, 1998¹⁰; BIGLIERI, KATER e RAMSAY, 1994¹¹, citados por KATER e COSTA-SANTOS, 2001).

Todos os pacientes desta série que apresentaram encefalopatia hipertensiva tinham aumento da secreção de glicocorticóides e três, aumento concomitante de aldosterona (quadro 7). Um apresentava níveis normais deste esteróide. Em nenhum paciente foi dosada DOC, cuja produção pode estar aumentada em TCA pela inibição ou bloqueio da atividade 11 β -hidroxilase relacionada, em parte, ao excesso de andrógenos ou estrógenos (KATER, CZEPIELEWSKI e BIGLIERI, 1990). Em concordância com esses autores, hipertensão arterial foi observada em todas as formas clínicas de TCA desta casuística. Entretanto, nos pacientes normotensos, houve predomínio da forma virilizante (71,4%) em relação aos pacientes hipertensos, nos quais a forma virilizante correspondeu a 40,4%. Todos os pacientes com síndrome de Cushing isolada eram hipertensos, assim como três dos cinco pacientes com TCA não-funcionante (gráfico 10).

⁹WIENEKE, J. A.; THOMPSON, L. D. R.; HEFFESS, C. S. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. **Am J Surg Pathol**, New York, v.27, p.867-881, 2003.

¹⁰DLUHY, R. G.; WILLIAMS, G. H. Endocrine hypertension. In: WILSON, J. D. et al. **Williams textbook of endocrinology**. 9.ed. Philadelphia: Saunders, 1998. p.729-49.

¹¹BIGLIERI, E. G.; KATER, C. E.; RAMSAY, D. J. Endocrine hypertension. In: GREENSPAN F. S.; BAXTER, J. D. **Basic and clinical endocrinology**. 4.ed. Appleton: East Norwalk, 1994. p.347-69.

Sete dos 11 pacientes com encefalopatia hipertensiva apresentaram hipocalemia, indicando produção excessiva de mineralocorticóide, confirmada em três pacientes (hiperaldosteronismo) - quadro 7. Contudo, em dois desses pacientes, a PRA estava normal em um e elevada em outro. Esses valores de PRA são incompatíveis com hipertensão mineralocorticóide, mas poderiam ser explicados pelo aumento concomitante de glicocorticóides, que como se sabe, aumentam a síntese de angiotensinogênio e, portanto, da PRA (GORDON, 1983¹², citado por LARSEN et al., 2002).

A análise das variáveis encefalopatia hipertensiva e hipocalemia mostrou uma associação significativa ($p = 0,02$), ou seja, quanto menor a calemia, maior a probabilidade de encefalopatia hipertensiva (gráfico 5).

5.4 HIPERTENSÃO ARTERIAL E ÓBITO

Dichtchekenian et al. analisaram retrospectivamente 46 crianças e adolescentes com TCA com forma virilizante e propuseram um modelo matemático para predição de prognóstico. Alguns aspectos merecem comentários: nenhum paciente apresentava excesso de glicocorticóides (diferente dos dados desta casuística, na qual mais de 50% dos pacientes apresentavam excesso de andrógenos e glicocorticóides), os pacientes com pior prognóstico foram aqueles com tumor maior (confirmando os achados de Michalkiewicz et al., 2004, em cuja casuística é incluída a maioria dos pacientes deste estudo) e hipertensão foi importante marcador de mau prognóstico.

Quando se avaliou a ocorrência de óbito em presença de hipertensão arterial nesta casuística, verificou-se que de 39 crianças que foram a óbito, 35 eram hipertensas ($p = 0,03$) – gráfico 12. Este dado poderia corroborar os achados de Dichtchekenian et al. Contudo, no modelo de regressão logística, o estadiamento do tumor é a variável

¹²GORDON, D. B. The role of renin substrate in hypertension. **Hypertension**, Dallas, v.5, p.353-362, 1983.

selecionada como significativa para a ocorrência de óbito. A hipertensão arterial poderia ser uma variável significativa em virtude do maior OR. Entretanto, devido ao intervalo de confiança muito amplo e ao pequeno número de casos de pacientes normotensos, não se pode inferir a contribuição da presença da hipertensão para o índice de óbito (tabela 4).

5.5 TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

No período pré-operatório, a Unidade de Endocrinologia Pediátrica adota uma conduta de monitoramento constante da pressão arterial. Para as crianças com hipertensão é instituído tratamento com drogas hipotensoras (inibidor da ECA, diurético, espironolactona, cetoconazol) e reposição de potássio na vigência de hipocalemia. Nos casos de hipertensão grave, as crianças são admitidas em unidade de terapia semi-intensiva ou intensiva com o intuito de prevenir encefalopatia hipertensiva.

Sbragia et al. relataram a eficácia do cetoconazol em normalizar a pressão arterial em três crianças com TCA, nas quais outros esquemas anti-hipertensivos foram ineficazes (SBRAGIA NETO et al., 2000).

5.6 HIPERTENSÃO ARTERIAL PERSISTENTE

Segundo Ribeiro e Figueiredo, a pressão arterial normaliza em uma semana após a extirpação completa do tumor (RIBEIRO e FIGUEIREDO, 2004). Entretanto, outros autores avaliaram pacientes adultos e descreveram persistência da hipertensão por mais de um ano após a cirurgia (SIMON et al., 1993; PROYE et al., 1998; SAPIENZA e CAVALLARO, 1999). Pacientes em tratamento farmacológico podem levar até dois anos para que a pressão arterial se normalize (SIMON et al., 1993). No estudo de Simon et al., 25% dos pacientes apresentaram hipertensão persistente. Nenhuma alteração bioquímica foi relacionada, nem houve correlação com a idade. O único fator de risco encontrado foi a duração da hipertensão no pré-operatório (SIMON et al., 1993).

A discrepância entre os achados de Ribeiro e Figueiredo e dos demais autores pode ser explicada pelo fato de tratar-se de grupos de pacientes com faixas etárias diferentes (crianças vs. adultos). É possível que nos pacientes adultos outros mecanismos de hipertensão estejam envolvidos.

A monitoração da pressão arterial no período pós-operatório das 109 crianças deste trabalho revelou dados ainda não publicados na literatura. Assim, a mediana de duração da hipertensão em pacientes sem doença residual foi 9 dias (mínimo 5; máximo 480) contra 30 dias (mínimo 5; máximo 510) nas crianças com doença residual ($p = 0,02$) – tabela 6, diferente do mencionado por outros autores (RIBEIRO e FIGUEIREDO, 2004). O mecanismo pelo qual a hipertensão persiste nos pacientes com doença residual pode estar relacionado à doença de base. Entretanto, nas crianças sem doença residual, o mecanismo não é conhecido. São necessários estudos para a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos na persistência da hipertensão arterial mesmo após a retirada completa do tumor.

O estudo da hipertensão arterial em pacientes portadores de TCA permitiu inferir dados pouco valorizados na literatura. Assim, por exemplo, a ocorrência de complicações agudas da hipertensão, citada *en passant* nos artigos sobre TCA, deve ser sempre levada em consideração pelos graves aspectos de morbidade, notadamente em sistema nervoso central. O uso preventivo de inibidores da ECA, na Unidade de Endocrinologia Pediátrica, a partir de 1984, diminuiu sobremaneira a prevalência de complicações agudas da hipertensão em crianças com TCA. Por último, os dados deste estudo apontam para a necessidade de protocolos de pesquisa visando esclarecer os mecanismos envolvidos na patogênese da hipertensão durante a doença e, principalmente, na sua persistência no período pós-cirúrgico.

6 CONCLUSÕES

- 1) A prevalência de hipertensão arterial em 123 crianças e adolescentes portadores de TCA foi 88,6%.
- 2) Hipertensão arterial foi observada em todas as formas clínicas.
- 3) Não houve correlação entre IMC e forma clínica de apresentação do TCA.
- 4) Hipertensão arterial foi mais freqüente em pacientes com IMC elevado (obesidade).
- 5) Encefalopatia hipertensiva foi observada em 10,1% dos pacientes.
- 6) Fatores de risco para encefalopatia hipertensiva foram hipocalemia e forma de apresentação mista.
- 7) O tempo de duração da hipertensão no pós-operatório foi significativamente maior nos pacientes com doença residual e com a forma mista.
- 8) O tratamento da hipertensão foi realizado com vários esquemas terapêuticos, sendo que inibidor da ECA, isoladamente ou em combinação com outras drogas, foi utilizado na maior parte dos pacientes.
- 9) Apesar de hipertensão estar presente em 35 de 39 pacientes que foram a óbito, não foi possível estimar sua contribuição como fator de risco devido ao pequeno número de pacientes normotensos desta casuística.

REFERÊNCIAS

- AGARWALA, S. et al. Aldosteronoma in childhood: a review of clinical features and management. **J Pediatr Surg**, New York, v.29, n.10, p.1388-1391, Oct. 1994.
- ALLOLIO, B. et al. Management of adrenocortical carcinoma. **Clin Endocrinol**, Oxford, v.60, p.273-287, 2004.
- ALLOLIO, B.; FASSNACHT, M. Adrenocortical carcinoma: clinical update. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.91, n.6, p.2027-2037, June 2006.
- ASSIÉ, G. et al. Prognostic parameters of metastatic adrenocortical carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.92, n.1, p.148-154, Jan. 2007.
- BARANWAL, A. K. et al. Aldosterone-producing adrenocortical adenoma in childhood: a case report. **J Pediatr Surg**, New York, v.34, n.12, p.1878-1880, Dec. 1999.
- BAYARD, F. et al. Measurement of plasma aldosterone by radioimmunoassay. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.31, p.1-6, July 1970.
- BIGLIERI, E. G.; KATER, C. E. Steroid characteristics of mineralocorticoid adrenocortical hypertension. **Clin Chem**, New York, v.37, n.10(B), p.1843-1848, Oct. 1991.
- BONFIG, W. et al. Virilising adrenocortical tumours in children. **Eur J Pediatr**, Heidelberg, v.162, p.623-628, June 2003.
- BORTOLOTTTO, L. A. et al. Malignant hypertension and hypertensive encephalopathy in primary aldosteronism caused by adrenal adenoma. **Arq Bras Cardiol**, São Paulo, v.81, n.1, p.97-100, 2003.
- BUGG, M. F. et al. Correlation of pathologic features with clinical outcome in pediatric adrenocortical neoplasia: a study of a Brazilian population. **Am J Clin Pathol**, Baltimore, v.101, n.5, p.625-629, May 1994.
- CAGLE, P. T. et al. Comparison of adrenal cortical tumors in children and adults. **Cancer**, Philadelphia, v.57, p.2235-2237, June 1986.
- CALLOW, N.; CALLOW, R. K.; EMMENS, C. Colorimetric determination of substances containing grouping-CH₂CO in urine extracts as indication of androgen content. **Biochem J**, London, v.53, p.1312-1331, 1938.
- CARDOSO, A. A. **Densitometria óssea de crianças e adolescentes com hipotireoidismo congênito diagnosticado por triagem neonatal**. Curitiba, 2006. 124 f. Dissertação (Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.
- CAVALIER, M. E. et al. Germline p53 mutation presenting as synchronous tumors. **J Pediatr Hematol Oncol**, New York, v.27, n.8, p.441-443, Aug. 2005.

CELEN, O. et al. Factors influencing outcome of surgery for primary aldosteronism. **Arch Surg**, Chicago, v.131, p.646-650, June 1996.

CHICHE, L. et al. Adrenocortical carcinoma extending into the inferior vena cava: presentation of a 15-patient series and review of the literature. **Surgery**, St. Louis, v.139, n.1, p.15-27, Jan. 2006.

CIFTCI, A. O. et al. Adrenocortical tumors in children. **J Pediatr Surg**, New York, v.36, n.4, p.549-554, Apr. 2001.

CORDERA, F. et al. Androgen-secreting adrenal tumors. **Surgery**, St. Louis, v.134, n.6, p.874-880, Dec. 2003.

DANILOVIC, D. L. S. et al. Hiperaldosteronismo primário causado por aldosteronoma: problemas no diagnóstico etiológico. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.51, n.3, p.478-487, 2007.

DICHTCHEKENIAN, V. Supra-renais. In: SETIAN, N. **Endocrinologia pediátrica: aspectos físicos e metabólicos do recém-nascido ao adolescente**. 2.ed. São Paulo: Sarvier, 2002. p.365-371.

DICHTCHEKENIAN, V. et al. Adrenocortical carcinoma: prognostic indices based on clinical and immunohistochemical markers. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v.18, n.4, p.347-353, 2005.

DRAGER, L. F.; KRIEGER, J. E. A genética das síndromes hipertensivas endócrinas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.48, n.5, p.659-665, out. 2004.

DRIVER, C. P. et al. Adrenal cortical tumors in childhood. **Pediatr Hematol Oncol**, London, v.15, n.6, p.527-532, Nov./Dec. 1998.

FALLO, F. et al. Response of hypertension to conventional antihypertensive treatment and/or steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. **J Intern Med**, Oxford, v.234, p.595-598, 1993.

FALLO, F. et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.91, n.2, p.454-459, Feb. 2006.

FIGUEIREDO, B. C. et al. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors of childhood. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.84, n.3, p.1116-1121, 1999.

FIGUEIREDO, B. C. et al. Amplification of the steroidogenic factor 1 gene in childhood adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.90, n.2, p.615-619, Feb. 2005.

FIGUEIREDO, B. C. et al. Penetrance of adrenocortical tumours associated with the germline TP53 R337H mutation. **J Med Genet**, London, v.43, p.91-96, 2006.

FISHER, D. A. **The quest diagnostic manual: pediatric endocrinology**. San Juan Capistrano, CA, Quest Diagnostic Incorporated, 2000. p.40.

GORDON, R. D. Mineralocorticoid hypertension. **Lancet**, London, v.344, p.240-243, July 1994.

GREENSPAN, F. S.; STREWLER, G. J. **Endocrinologia básica e clínica**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. Cap. 2.

GUYTON, A. C. **Textbook of medical physiology**. 8.ed. Philadelphia: Saunders, 1991. p.845.

HEYMSFIELD, S. B. et al. Scaling of human body composition to stature: new insights into body mass index. **Am J Clin Nutr**, Bethesda, v.86, p.82-91, 2007.

HONDA, T. et al. Combined primary aldosteronism and preclinical Cushing's syndrome: an unusual case presentation of adrenal adenoma. **Hypertens Res**, Toyonaka, v.24, n.6, p.723-726, 2001.

JOB, J. C. Supra-renal. In: JOB, J. C.; PIERSON, M. **Endocrinologia pediátrica e crescimento**. São Paulo: Manole, 1980. p.189-232.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1990. p.311-316.

KATER, C. E. et al. Stimulation and suppression of the mineralocorticoid hormones in normal subjects and adrenocortical disorders. **Endocr Rev**, Bethesda, v.10, n.2, p.149-164, May 1989.

KATER, C. E.; BIGLIERI, E. G. The syndromes of low-renine hypertension: "separating the wheat from the chaff". **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.48, n.5, p.674-681, out. 2004.

KATER, C. E.; COSTA-SANTOS, M. O espectro das síndromes de hipertensão esteróide na infância e adolescência. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.45, n.1, p.73-86, fev. 2001.

KATER, C. E.; CZEPIELEWSKI, M. A.; BIGLIERI, E. G. Androgen- and estrogen-producing adrenocortical tumors causing hypertension. In: BIGLIERI E. G.; MELBY, J. C. **Endocrine hypertension**. New York: Raven Press, 1990. p.195-206.

KEBEBEW, E. et al. Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? **World J Sur**, New York, v.30, p.872-878, 2006.

KIRSCHNER, L. S. Emerging treatment strategies for adrenocortical carcinoma: a new hope. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.91, n.1, p.14-21, Jan. 2006.

KOWARSKI, A.; LACERDA, L. de; MIGEON, C. J. Integrated concentration of plasma aldosterone in normal subjects: correlation with cortisol. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.40, p.205-210, 1975.

KURTULMUS, N. et al. Co-secretion of aldosterone and cortisol by an adrenocortical carcinoma. **Horm Res**, Basel, v.62, p.67-70, 2004.

LACERDA, L. de; KOWARSKI, A.; MIGEON, C. J. Diurnal variation of the metabolic clearance rate of cortisol. Effect on measurement of cortisol production rate. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.36, p.1043-1049, 1973a.

LACERDA, L. de; KOWARSKI, A.; MIGEON, C. J. Integrated concentration of plasma cortisol in normal subjects. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.36, p.227-238, 1973b.

LARSEN, P. R.; KRONENBERG, H. M.; MELMED, S.; POLONSKY, K. S. **Williams textbook of endocrinology**. 10.ed. Philadelphia: Saunders, 2002. Cap. 14.

LATRONICO, A. C.; CHROUSOS, G. P. Adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.6, p.1317-1324, 1997.

LATRONICO, A. C.; MENDONÇA, B. B. Tumores adrenocorticais – novas perspectivas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.48, n.5, p.642-646, out. 2004.

LO, C. Y. et al. Primary aldosteronism: results of surgical treatment. **Ann Surg**, Philadelphia, v.224, n.2, p.125-130, Aug. 1996.

LONGUI, C. A. et al. Inhibin α -subunit (INHA) gene and locus changes in paediatric adrenocortical tumours from *TP53* R337H mutation heterozygote carriers. **J Med Genet**, London, v.41, p.354-359, 2004.

MANTERO, F. et al. New aspects of mineralocorticoid hypertension. **Horm Res**, Basel, v.34, p.175-180, 1990.

MAYER, S. K. et al. Childhood adrenocortical tumors: case series and reevaluation of prognosis – a 24-year experience. **J Pediatr Surg**, New York, v.32, n.6, p.911-915, June 1997.

McMAHON, G. T.; DLUHY, R. G. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.48, n.5, p.682-686, out. 2004.

MENDONÇA, B. B. et al. Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. **J Urol**, Baltimore, v.154, p.2004-2009, Dec. 1995.

MICHALKIEWICZ, E. L. et al. Clinical characteristics of small functioning adrenocortical tumors in children. **Med Pediatr Oncol**, New York, v.28, p.175-178, 1997.

MICHALKIEWICZ, E. et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the international pediatric adrenocortical tumor registry. **J Clin Oncol**, New York, v.22, n.5, p.838-845, Mar. 2004.

MILLER, R. W.; YOUNG JUNIOR, J. L.; NOVAKOVIC, B. Childhood cancer. **Cancer**, Philadelphia, v.75, n.1, p.395-405, Jan. 1995.

MILLIEZ, P. et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. **J Am Coll Cardiol**, New York, v.45, n.8, p.1243-1248, Apr. 2005.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia clínica**. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p.261.

MOSSO, L. et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease. **Hypertension**, Dallas, v.42, p.161-165, Aug. 2003.

MULATERO, P. et al. Drug effects on aldosterone/plasma renin activity ratio in primary aldosteronism. **Hypertension**, Dallas, v.40, p.897-902, Dec. 2002.

NARASIMHAN, K. L. et al. Adrenocortical tumors in childhood. **Pediatr Surg Int**, New York, v.19, p.432-435, July 2003.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS (NCHS). **Clinical growth charts**, 2000. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/clinical_charts.htm>. Acesso em: 05 set. 2007.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM (NHBPEP) WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. Fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. **Pediatrics**, Evaston, v.114, n.2, p.555-576, Aug. 2004.

NEW, M. I.; DEL BAZO, P.; CRAWFORD, C.; SPEISER, P. W. The adrenal cortex. In: KAPLAN, S. A. **Clinical pediatric endocrinology**. 2.ed. Philadelphia: Saunders, 1990. p.181-234.

OBARA, T. et al. Risk factors associated with postoperative persistent hypertension in patients with primary aldosteronism. **Surgery**, St. Louis, v.112, n.6, p.987-993, Dec. 1992.

OLIVER, J. A.; LEZCANO, A. C.; BOUTHELIER, R. G; HIERRO, F. R. **Tratado de endocrinologia pediátrica y de la adolescência**. 2.ed. Barcelona: Doyma, 2000. Cap. 39.

PALERMO, M.; QUINKLER, M.; STEWART, P. M. Apparent mineralocorticoid excess syndrome: an overview. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.48, n.5, p.687-696, out. 2004.

PASSOS, V. Q. et al. Hiperaldosteronismo primário revisitado. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.45, n.3, p.285-301, jun. 2001.

PEREIRA, R. M. **Avaliação clínica e laboratorial de portadores da mutação TP53 R337H, parentes de pacientes portadores da mutação e com tumor do córtex adrenal na infância**. Curitiba, 2006. 56 f. Tese (Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

PEREIRA, R. M. et al. Tumores do córtex adrenal na infância. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.48, n.5, p.651-658, out. 2004.

PEREIRA, R. M. et al. Tratamento do tumor do córtex adrenal na infância. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.49, n.5, p.747-752, out. 2005.

PIANOVSKI, M. A. D. et al. Mortality rate of adrenocortical tumors in children under 15 years of age in Curitiba, Brazil. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v.00, p.1-5, 2005.

PIANOVSKI, M. A. D. et al. SF-1 overexpression in childhood adrenocortical tumours. **Eur J Cancer**, Oxford, v.42, p.1040-1043, 2006.

PINTO, E. M. et al. Founder effect for the highly prevalent R337H mutation of tumor suppressor p53 in Brazilian patients with adrenocortical tumors. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v.48, n.5, p.647-650, out. 2004.

PINTO, E. M. et al. Deletion mapping of chromosome 17 in benign and malignant adrenocortical tumors associated with the Arg337His mutation of the p53 tumor suppressor protein. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.90, n.5, p.2976-2981, May 2005.

PROYE, C. A. G. et al. Essential hypertension: first reason for persistent hypertension after unilateral adrenalectomy for primary aldosteronism? **Surgery**, St. Louis, v.124, n.6, p.1128-1133, Dec. 1998.

REDDY, W. J. Modification of the; Reddy-Jenkins-Thorn method for the determination of 17-hydroxycorticosteroids in urine. **Metabolism**, Duluth, v.1, n.6, p.511, 1952.

REDDY, W. J.; JENKINS, D.; THORN, G. W. Estimation of 17-hydroxycorticosteroids in urine. **Metabolism**, Duluth, v.6, n.3, p.489, 1954.

RIBEIRO, R. C. et al. Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. **J Clin Oncol**, New York, v.8, n.1, p.67-74, Jan. 1990.

RIBEIRO, R. C. et al. Adrenocortical tumors in children. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v.33, n.10, p.1225-1234, 2000.

RIBEIRO, R. C.; FIGUEIREDO, B. Childhood adrenocortical tumours. **Eur J Cancer**, Oxford, v.40, p.1117-1126, 2004.

ROCHA, R.; STIER JUNIOR, C. T. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. **Trends Endocrinol Metab**, New York, v.12, n.7, p.308-314, Sept. 2001.

RODRIGUEZ-GALINDO, C. et al. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. **Pediatr Blood Cancer**, Hoboken, v.45, p.265-273, 2005.

ROSSI, G. et al. Aldosterone as a cardiovascular risk factor. **Trends Endocrinol Metab**, New York, v.16, p.104-107, 2005.

SABBAGA, C. C. et al. Adrenocortical carcinoma in children: clinical aspects and prognosis. **J Pediatr Surg**, New York, v.28, n.6, p.841-843, 1993.

SANDRINI, R. **Tumor da córtex da supra-renal na infância**: estudo de 58 pacientes. Curitiba, 1993. 307 f. Tese (Professor Titular de Pediatria) - Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

SANDRINI, R.; DeLACERDA, L.; SAMPAIO, G. et al. Adrenocortical tumors (ACT) in children: relationship between disease stage and outcome. **Pediatr Res**, Baltimore, suppl. 33, p.S22-110, 1993.

SANDRINI, R.; RIBEIRO, R. C.; LACERDA, L. de. Childhood adrenocortical tumors. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.82, n.7, p.2027-2031, 1997.

SAPIENZA P.; CAVALLARO, A. Persistent hypertension after removal of adrenal tumours. **Eur J Surg**, Stockholm, v.165, p.187-192, 1999.

SBRAGIA NETO, L. et al. Pre-operative control of arterial hypertension using ketoconazole in pediatric patients with adrenocortical tumors. **J Pediatr Endocrinol Metab**, London, v.13, n.2, p.201-204, 2000.

SBRAGIA, L. et al. Adrenocortical tumors in Brazilian children. Immunohistochemical markers and prognostic factors. **Arch Pathol Lab Med**, Chicago, v.129, p.1127-1131, Sept. 2005.

SCHMIDT, B. M. W.; SCHMIEDER, R. E. Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. **Am J Hypertens**, New York, v.16, n.1, p. 0-86, Jan. 2003.

SHIGEMATSU, Y. et al. Left ventricular hypertrophy precedes other target-organ damage in primary aldosteronism. **Hypertension**, Dallas, v.29, n.3, p.723-727, Mar. 1997.

SIMON, D. et al. Persistent hypertension after successful adrenal operation. **Surgery**, St. Louis, v.114, n.6, p.1189-1195, 1993.

STRATAKIS, C. A.; CHROUSOS, G. P. Adrenal cancer. **Endocrinol Metab Clin North Am**, Philadelphia, v.29, n.1, p.15-25, Mar. 2000.

TAUCHMANOVÀ, L. et al. Adrenocortical carcinomas: twelve-year prospective experience. **World J Sur**, New York, v.28, n.9, p.896-903, Sept. 2004.

TUCCI JUNIOR, S. et al. The impact of tumor stage on prognosis in children with adrenocortical carcinoma. **J Urol**, Baltimore, v.174, p.2338-2342, Dec. 2005.

WAJCHENBERG, B. L. et al. Adrenocortical carcinoma. Clinical and laboratory observations. **Cancer**, Philadelphia, v.88, n.4, p.711-736, Feb. 2000.

WEISS, L. M.; MEDEIROS, L. J.; VICKERY JUNIOR, A. L. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. **Am J Surg Pathol**, New York, v.1313, n.3, p.202-206, 1989.

WIENEKE, J. A. et al. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population. A clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. **Am J Surg Pathol**, New York, v.27, n.7, p.867-881, 2003.

WOOTEN, M. D.; KING, D. K. Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. **Cancer**, Philadelphia, v.72, n.11, p.3145-3154, Dec. 1993.

ZADIK, Z. et al. A comparative study of urinary 17-hydroxycorticosteroids, urinary free cortisol, and the integrated concentration of plasma cortisol. **J Clin Endocrinol Metab**, Bethesda, v.51, p.1099-1101, 1980.

ZANCANELLA, P. et al. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma. Mitotane monitoring and tumor regression. **J Pediatr Hematol Oncol**, New York, v.28, n.8, p.513-524, Aug. 2006.

APÊNDICE 1

DADOS GERAIS REFERENTES AOS PACIENTES HIPERTENSOS

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS, FORMA CLÍNICA, IMC, ESTÁDIO E HISTOPATOLOGIA

continua

NÚMERO	SEXO	DATA Dx	IDADE Dx (anos)	FORMA CLÍNICA	IMC	ESTÁDIO	HISTOPATOLOGIA
1	F	12/5/1966	8,9	Mista	Obesidade	4	Carcinoma
2	F	1/7/1966	3,1	Mista	Obesidade	2	Carcinoma
3	M	26/11/1966	5,1	Virilizante	Obesidade	2	Carcinoma
4	F	1/6/1967	1,6	Virilizante	< 2 anos	2	Carcinoma
5	M	12/2/1968	15,7	Cushing	Sobrepeso	1	Adenoma
6	F	7/3/1968	4	Mista	Obesidade	2	Carcinoma
7	F	4/6/1971	5,9	Mista	Obesidade	2	Carcinoma
8	M	15/12/1971	6,7	Mista	Obesidade	4	Carcinoma
9	F	20/12/1971	1,7	Mista	< 2 anos	2	Carcinoma
10	F	3/8/1973	1,2	Mista	< 2 anos	2	Carcinoma
11	F	jan/74	6,3	Mista	Normal	3	Carcinoma de Glomerulosa
12	F	27/9/1974	3,9	Mista	Obesidade	3	Carcinoma
13	F	8/1/1975	5,6	Virilizante	Normal	4	Carcinoma
14	F	6/2/1975	4	Mista	Normal	1	Carcinoma
15	F	26/8/1975	7,9	Mista	Obesidade	4	Carcinoma
16	F	28/1/1976	7,7	Mista	Normal	4	Carcinoma
17	F	24/3/1976	4	Virilizante	Normal	4	Carcinoma
18	F	10/1/1979	1,7	Virilizante	< 2 anos	2	Carcinoma
19	F	14/7/1980	3,6	Virilizante	Obesidade	1	Carcinoma
20	F	14/10/1980	3,65	Mista	Obesidade	2	Carcinoma
21	F	7/7/1981	3,7	Mista	Sem dados	4	Carcinoma
22	F	29/8/1981	1,5	Virilizante	< 2 anos	1	Carcinoma
23	F	28/9/1981	2,7	Virilizante	Sobrepeso	4	Carcinoma
24	M	16/4/1982	3,3	Virilizante	Obesidade	1	Carcinoma
25	F	3/5/1982	1,7	Mista	< 2 anos	2	Carcinoma
26	F	11/1/1983	6,4	Virilizante	Sobrepeso	2	Carcinoma
27	F	20/7/1983	3,7	Mista	Sobrepeso	1	Carcinoma
28	F	9/3/1984	1,6	Virilizante	< 2 anos	2	Carcinoma
29	F	20/3/1984	3,2	Cushing	Obesidade	1	Carcinoma
30	F	11/4/1985	2,9	Virilizante	Obesidade	1	Carcinoma
31	M	2/6/1985	4,05	Mista	Obesidade	2	Carcinoma
32	M	24/2/1986	1,9	Mista	< 2 anos	2	Carcinoma
33	M	19/9/1986	3,2	Virilizante	Obesidade	1	Carcinoma
34	M	24/10/1986	8	Virilizante	Sobrepeso	2	Carcinoma
35	F	21/4/1988	1	Virilizante	< 2 anos	1	Carcinoma
36	F	20/3/1989	3,2	Virilizante	Normal	1	Carcinoma
37	F	jul/89	2,1	Mista	Sobrepeso	1	Carcinoma
38	F	28/7/1989	8,85	Virilizante	Normal	2	Carcinoma
39	F	23/8/1989	3,9	Mista	Obesidade	1	Carcinoma
40	F	23/1/1990	2,9	Mista	Sobrepeso	2	Carcinoma
41	F	4/5/1990	1,85	Mista	< 2 anos	1	Carcinoma
42	F	15/5/1990	2,7	Mista	Sobrepeso	1	Carcinoma
43	M	15/6/1990	13,4	Mista	Normal	3	Carcinoma
44	M	5/10/1990	3,2	Não-funcionante	Normal	2	Carcinoma
45	F	29/11/1990	3	Virilizante	Normal	2	Carcinoma
46	F	11/12/1990	1,6	Mista	< 2 anos	1	Carcinoma

continua

NÚMERO	SEXO	DATA Dx	IDADE Dx (anos)	FORMA CLÍNICA	IMC	ESTÁDIO	HISTOPATOLOGIA
47	M	22/2/1991	3,9	Mista	Obesidade	2	Carcinoma
48	F	22/5/1991	1,2	Mista	< 2 anos	2	Carcinoma
49	M	4/7/1991	6,3	Não-funcionante	Normal	2	Carcinoma
50	M	9/10/1991	11,7	Mista	Sobrepeso	2	Carcinoma
51	F	31/3/1992	1,3	Virilizante	Sobrepeso	2	Carcinoma
52	F	10/5/1992	13,4	Virilizante	Sobrepeso	3	Carcinoma
53	F	23/6/1992	3,9	Virilizante	Normal	1	Carcinoma
54	F	29/6/1992	1,7	Virilizante	< 2 anos	1	Carcinoma
55	F	3/7/1992	3,05	Virilizante	Normal	1	Carcinoma
56	F	13/7/1992	1,7	Mista	< 2 anos	1	Carcinoma
57	F	31/7/1992	12	Virilizante	Normal	4	Cx fora - sem AP
58	F	24/9/1992	2,6	Virilizante	Sobrepeso	1	Carcinoma
59	F	19/10/1994	0,75	Mista	< 2 anos	1	Carcinoma
60	F	5/11/1994	0,8	Virilizante	Normal	2	Carcinoma
61	F	17/1/1995	2,1	Virilizante	Sobrepeso	1	Carcinoma
62	M	1/2/1995	5,6	Virilizante	Obesidade	4	Carcinoma
63	F	24/11/1995	6,9	Mista	Obesidade	3	Carcinoma
64	M	22/2/1996	9,3	Mista	Normal	3	Carcinoma
65	M	27/2/1996	1,9	Mista	< 2 anos	1	Carcinoma
66	F	19/4/1996	2,7	Virilizante	Obesidade	1	Carcinoma
67	F	27/9/1996	1,45	Mista	< 2 anos	1	Carcinoma
68	F	28/11/1996	0,8	Mista	< 2 anos	1	Carcinoma
69	M	5/2/1997	3	Virilizante	< 2 anos	1	Adenoma
70	F	30/5/1997	2,2	Virilizante	Sobrepeso	1	Adenoma
71	F	6/6/1997	5,7	Mista	Normal	1	Adenoma
72	F	10/6/1997	2	Virilizante	Normal	1	Adenoma
73	M	26/8/1997	1,1	Cushing	< 2 anos	2	Carcinoma
74	F	4/9/1997	1,4	Virilizante	< 2 anos	1	Carcinoma
75	F	17/2/1998	14,3	Mista	Sobrepeso	2	Carcinoma
76	F	20/3/1998	0,8	Virilizante	< 2 anos	2	Adenoma
77	F	16/9/1998	2,6	Virilizante	Obesidade	1	Adenoma oncocítico
78	M	22/9/1998	7,9	Virilizante	Obesidade	4	Carcinoma
79	M	23/10/1998	1,7	Virilizante	< 2 anos	1	Carcinoma
80	F	11/5/1999	4,9	Virilizante	Obesidade	2	Carcinoma
81	F	19/8/1999	2,1	Virilizante	Obesidade	1	Carcinoma
82	M	1/5/2000	3,2	Virilizante	Normal	2	Carcinoma
83	F	9/5/2000	12,2	Mista	Sem dados	3	Carcinoma
84	F	2/8/2000	0,75	Mista	< 2 anos	2	Carcinoma
85	M	5/9/2000	1,2	Mista	< 2 anos	2	Carcinoma
86	M	3/10/2000	9,7	Mista	Obesidade	2	Carcinoma
87	F	16/11/2000	1,2	Mista	< 2 anos	1	Carcinoma
88	F	10/12/2001	10,7	Mista	Sobrepeso	2	Carcinoma
89	F	13/3/2002	1,6	Mista	< 2 anos	3	Carcinoma
90	F	26/7/2002	3,2	Mista	Normal	2	Carcinoma
91	M	23/8/2002	2	Mista	Obesidade	1	Carcinoma
92	F	23/9/2002	4,3	Mista	Sobrepeso	2	Cx HEG - sem AP
93	F	17/1/2003	1,6	Mista	< 2 anos	1	Adenoma
94	F	3/2/2003	0,9	Mista	< 2 anos	1	Adenoma
95	F	16/5/2003	5,5	Mista	Normal	2	Carcinoma

conclusão

NÚMERO	SEXO	DATA Dx	IDADE Dx (anos)	FORMA CLÍNICA	IMC	ESTÁDIO	HISTOPATOLOGIA
96	F	6/6/2003	6	Mista	Obesidade	4	Carcinoma
97	F	13/8/2003	6,9	Mista	Normal	2	Carcinoma
98	F	29/11/2003	1,3	Mista	< 2 anos	2	Carcinoma
99	F	26/3/2004	2,2	Virilizante	Normal	2	Carcinoma
100	M	30/3/2004	1,7	Virilizante	Sobrepeso	1	Carcinoma
101	M	29/4/2004	2,05	Mista	Obesidade	4	Carcinoma
102	F	13/1/2005	7,1	Virilizante	Sobrepeso	1	Adenoma
103	M	25/4/2005	1	Mista	< 2 anos	1	Carcinoma
104	M	25/8/2005	3,5	Não-funcionante	Obesidade	2	Carcinoma
105	M	25/10/2005	2,8	Mista	Sem dados	4	Carcinoma
106	F	8/11/2005	3,5	Mista	Sobrepeso	4	Carcinoma
107	M	2/2/2006	5,9	Virilizante	Obesidade	1	Carcinoma
108	F	2/5/2006	1,6	Mista	< 2 anos	1	Carcinoma
109	F	11/7/2006	1,1	Mista	< 2 anos	1	Carcinoma

ESTERÓIDES URINÁRIOS E PLASMÁTICOS

continua

NÚMERO	17-KS Ur mg/24h	17-OHCS Ur mg/24h	F Ur mg/24h	DHEA-S mg/dl	TESTO ng/dl	F basal mg/dl	RITMO F
1	58	1,45					
2							
3	126						
4	8	2,8					
5	9,6	16,4					
6	49	14,5					
7	8,2	5,6					
8	23	14,2					
9	10,8	4,5					
10	12,8	14,7					
11	5,2	8,6					
12	36	18,5					
13	10,5	3,1					
14	8,92	13,3					
15	41	15,5					
16	168	8					
17	255						
18	18,6	0,6		9,9			
19	21,4	4,5		23,9			
20	78	17,4			480	25	
21	3,9	12,6					
22	4,6	1,4					
23	73,9	4,2					
24	7,7	0,9			144,5	10,5	
25	211	10		100	290	38	
26	76,7	0,9					
27	29	9,4			400	6	
28	194			96,7			
29	8,3	16,5				48,5	Ausente
30	47,2	2,9		100	130	27	
31	109	22,3		720	540		
32	54,7	15,7		240	301		
33	25,2	3,3		1160	306		
34	5,2	4,9		30	65		
35	40	3,6		850	400	15	
36	2	5		120	145	18	
37	7,2	11,1					
38	4,4	0,58		8800	113	12,3	
39	8,4	6,4		120	691	20,5	
40	49	11	373	700	840	35,5	
41	6,6	7	39	1000	932	13	
42	6,4	8,5	8,4	70	65	26,9	Ausente
43	235	34,6	792	11	1800	61	
44	0,33	1,1					
45	15,6	5,3	56	280	280	10,5	
46	34,8	3,7	75	550	660	6	
47	146	28,7	781	500	2000	30	

continua

NÚMERO	17-KS Ur mg/24h	17-OHCS Ur mg/24h	F Ur mg/24h	DHEA-S mg/dl	TESTO ng/dl	F basal mg/dl	RITMO F
48		3,1		500	480	26,7	
49							
50	18,9	16,9	1000	80	60	29,8	Ausente
51	11,2	0,4		500	300	14	
52				200	360	28	
53	23,8	0,16	9	310	340	9,5	
54	49,4	2,5	10		460	12	
55	5	1,3		60	135	6,6	
56	9,1	3		927	1050	9,4	
57	4,3	6,5		480	28	3,86	
58	9,3				330	17,98	
59	<0,1	<0,1		152	252,66	21,14	
60	26,5	<0,1		182	1227,8	20,47	
61	10,9			390	92	14,6	
62							
63							
64				174	121,72	41,74	
65				106,8	8,9	16,2	
66				2011	200		
67			14,1	1847	212,83	19,66	Ausente
68				104,2	851,35	22,35	
69				129,11	110,47	9,83	
70				722,8	280	18,84	Presente
71		5,1		202,25	10,68	24,01	
72		2,4		1384,7	53,92	23,4	
73				5173	263,4	30,5	
74				201,89	1419,18	11,75	Ausente
75							
76				269,51	1349,3	19,5	Ausente
77				332,37	42,44		Presente
78				5442,4	2684	14,89	Ausente
79				880,35		10,3	
80		16,8		286		12,4	
81				1172,6	2979,2	16,97	
82				316,2	36,17	28,96	
83					28,06	31,3	Ausente
84			56	177	3780,4	43,33	Ausente
85	39,6	32,6	725,2	>1000	553		
86				585	357,8	51,49	
87			114	35,6	1546	23,3	Ausente
88				856	565	21,5	
89					55,4		Ausente
90							
91				349	699	31,7	Ausente
92				> 1000	756	25,2	Ausente
93	6,7	10,8		>1000	418	24,8	Ausente
94				581	711,7	9,9	Ausente
95			7,8	>1000	>1600		Ausente
96				>1000	110	15,4	Presente
97				7240,9	4400	15,79	
98				>1000	771	13,1	Ausente
99	41,6	48,6		>1000	674	21,3	

conclusão

NÚMERO	17-KS Ur mg/24h	17-OHCS Ur mg/24h	F Ur mg/24h	DHEA-S mg/dl	TESTO ng/dl	F basal mg/dl	RITMO F
100				>1000	887,4	11,6	Ausente
101				6,4	190	21	
102				115	458	5,27	Presente
103			164,4	35	606	20	Ausente
104							
105				122	112	42	
106			114	>1000	267	27,4	Ausente
107				78,2	224	17,5	Presente
108				>1000	1195	20,8	Ausente
109				>1000	1721	7,52	Ausente

ALDOSTERONA, PRA, K⁺, URÉIA, CREATININA, STATUS, VALORES DE PRESSÃO ARTERIAL E ENCEFALOPATIA HIPERTENSIVA

continua

NÚMERO	ALD ng/dl	PRA ng/ml/h	K ⁺	Ur	Cr	STATUS	PAS máx	PAD máx	EH
1			1,95	24	1,2	Óbito	160	120	N
2			5,5	22,5	1,15	Óbito	150	110	N
3			3,3	24	1,75	Ignorado	130	100	N
4			4,9	19,5		Ignorado	160	80	N
5			4,3	25	0,8	Ignorado	170	100	N
6			5	38	0,8	Óbito	120	70	N
7			5,4	30	0,8	Óbito	174	150	S
8			3,7	23,5	0,15	Óbito	200	160	N
9			4,5	15		Óbito	140	90	N
10			5,3	25	0,7	Ignorado	140	100	N
11	111		3,5	18,8	0,6	Óbito	220	150	S
12			5,7	29,9	0,6	Óbito	140	65	N
13			4,4	29,6		Óbito	145	60	N
14			5	21	0,48	Ignorado	130	60	N
15			3,8	26,6		Óbito	180	100	S
16			4,6	16,6	1,1	Óbito	140	80	N
17			4	17,6		Óbito	145	95	N
18			5,5	21		Vivo, s/ dça	110	70	N
19				32		Vivo, s/ dça	130	85	N
20			5,4	25		Óbito	150	120	N
21			4,8	29		Óbito	130	95	N
22			4,6	30	0,7	Vivo, s/ dça	140	90	N
23			4,4	36	0,7	Óbito	126	102	N
24			4,4	10	0,7	Ignorado	130	90	N
25			4	12,8	0,6	Óbito	150	110	N
26			4	20	0,6	Vivo, s/ dça	130	90	N
27			3,4	27		Vivo, s/ dça	125	90	N
28			4,9	14,5	0,5	Ignorado	130	80	N
29			3,1	45	1	Vivo, s/ dça	220	140	S
30			3,5	23	0,55	Ignorado	130	80	N
31			3,5	33	0,6	Vivo, s/ dça	160	120	S
32			4,4	17	0,3	Ignorado	130	80	N
33			4,4	14,9	0,6	Vivo, s/ dça	110	70	N
34			3,4	36	0,3	Vivo, s/ dça	190	140	N
35			5	11,5	0,4	Vivo, s/ dça	130	100	N
36			4,7	47	0,5	Vivo, s/ dça	120	80	N
37						Vivo, s/ dça	130	80	N
38		0,5	2,7	18	0,6	Ignorado	170	140	N
39			3,9	17	0,4	Vivo, s/ dça	140	100	N
40			3,9	30	0,8	Óbito	160	120	N
41			3,7	22	0,4	Óbito	170	120	S
42			4,2	26	0,5	Vivo, s/ dça	120	90	N
43			4,1	24	0,6	Vivo, s/ dça	160	120	N
44			4,6	24	0,5	Vivo, s/ dça	130	90	N
45			4,7	25		Óbito	120	80	N
46			5	16	0,5	Vivo, s/ dça	110	70	N
47	120	11	2,9	30	0,7	Ignorado	180	140	S

continua

NÚMERO	ALD ng/dl	PRA ng/ml/h	K ⁺	Ur	Cr	STATUS	PAS máx	PAD máx	EH
48			4,9	19	0,8	Vivo, s/ dça	150	90	N
49			3,7	21	0,5	Óbito	130	90	N
50		5,9	3,1	30	0,5	Óbito	160	120	N
51	19		4,4	29	0,4	Vivo, s/ dça	150	100	N
52			4,3	28	0,4	Óbito	160	120	N
53			4,1	23		Óbito	160	100	N
54			4,2	26	0,4	Vivo, s/ dça	140	90	N
55			4,2	16	0,4	Vivo, s/ dça	140	90	N
56			4,5	20,8	0,8	Vivo, s/ dça	130	100	N
57			4,5	18	0,5	Ignorado	165	120	N
58			3,8	25		Vivo, s/ dça	140	90	N
59	15		4,3	17	0,4	Óbito	140	105	N
60			5,4	12	0,4	Vivo, s/ dça	160	110	N
61			4,2	18	0,4	Vivo, s/ dça	140	80	N
62			3,8	23	0,6	Óbito	160	110	N
63			2,4	28	0,4	Óbito	180	140	N
64			4,3	18		Óbito	140	100	N
65			3,4	23,3		Vivo, s/ dça	160	110	N
66			3,8	26,6	0,6	Vivo, s/ dça	140	80	N
67		3,92	4,5	28	0,4	Vivo, s/ dça	160	80	N
68			4,2	10	0,5	Vivo, s/ dça	140	80	N
69			4	14		Vivo, s/ dça	115	80	N
70			4,2	24	0,5	Vivo, s/ dça	170	80	N
71			4,2	21,9		Vivo, s/ dça	120	80	N
72			5,1	26	0,5	Vivo, s/ dça	90	70	N
73			3,9		0,8	Vivo, s/ dça	200	150	N
74			4,1	22	0,5	Vivo, s/ dça	160	100	N
75						Óbito	110	80	N
76		208	5,2	21	0,3	Vivo, s/ dça	140	85	N
77			3,3	30	0,4	Vivo, s/ dça	140	100	N
78			5,2	20	0,7	Vivo, s/ dça	140	90	N
79			4,8	17	0,4	Vivo, s/ dça	140	90	N
80				15	0,4	Óbito	120	80	N
81			3,8	33	0,5	Vivo, s/ dça	140	100	N
82						Óbito	110	70	N
83	179,1		1,5			Ignorado	150	100	N
84			5,2	21	0,4	Vivo, s/ dça	140	80	N
85						Vivo, s/ dça	110	60	N
86	15,3	5,6	3	23	0,6	Óbito	120	85	S
87		2,79	4,5	27	0,4	Vivo, s/ dça	120	80	N
88						Vivo, c/ dça	135	70	N
89			4,4	20	0,4	Vivo, s/ dça	200	150	N
90						Óbito	130	80	N
91			4,2	14	0,4	Óbito	168	119	N
92			4,2	15	0,5	Óbito	200	160	N
93	26,6		4,3	20	0,4	Vivo, s/ dça	150	73	N
94			5,3	22	0,4	Vivo, s/ dça	120	80	N
95	78,9	2,3	4,9	29	0,5	Vivo, c/ dça	120	80	S
96	3,4		4,5	18	0,4	Óbito	160	120	S
97	15					Vivo, s/ dça	180	30	N
98	63,8		4,7	11	0,6	Vivo, s/ dça	120	100	N

conclusão

NÚMERO	ALD ng/dl	PRA ng/ml/h	K ⁺	Ur	Cr	STATUS	PAS máx	PAD máx	EH
99			5,1	24	0,6	Vivo, c/ dça	140	80	N
100	43,5		5,2	12	0,6	Vivo, s/ dça	110	75	N
101					0,6	Vivo, s/ dça	120	80	N
102			3,8	36	0,7	Vivo, s/ dça	133	80	N
103	37		5,3	10	0,6	Vivo, s/ dça	140	70	N
104			4,6	21	0,5	Vivo, c/ dça	140	100	N
105			3	10	0,5	Vivo, c/ dça	230	180	S
106			4,4	43	0,8	Vivo, c/ dça	180	110	N
107			3,9	22,7	0,59	Vivo, s/ dça	130	70	N
108			5,1	17	0,6	Vivo, s/ dça	137	97	N
109	87		4,8	24	0,2	Vivo, s/ dça	110	70	N

DURAÇÃO E TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL

continua

NÚMERO	PERSIST. HAS (dias)	TRATAMENTO HAS
1	21	
2	104	Reserpina
3	30	
4		
5	30	
6	120	Espironolactona
7		Reserpina
8		Reserpina
9		Reserpina
10	270	Furosemda/Reserpina/a-metildopa
11		Furosemda/Reserpina/a-metildopa
12		
13		
14	1	
15		Reserpina/Espironolactona
16		
17	48	
18	1	
19	2	
20	10	
21	1	
22	1	
23		
24	18	
25	21	
26	15	
27		
28	15	
29	17	Captopril/Furosemda/Pressurem®
30	7	
31	40	Captopril
32	120	
33	7	
34	2	Captopril
35	7	
36	1	
37	240	
38	9	Captopril/Espironolactona
39	2	
40	40	Cetoconazol/Captopril/Espironolactona
41	60	Captopril/Furosemda
42	8	
43	30	Captopril/Furosemda
44	30	
45	73	
46		
47	70	Captopril/Espironolactona

continua

NÚMERO	PERSIST. HAS (días)	TRATAMIENTO HAS
48	8	Captopril
49	30	
50	7	Captopril/Furosemida/Espironolactona
51	7	Captopril
52	8	Captopril/Nifedipina/Furosemida
53	7	
54	7	Captopril
55	8	
56	8	Captopril
57	450	Captopril
58	8	
59	10	Captopril
60	120	Captopril
61	7	
62	60	Captopril/Furosemida
63	30	Cetoconazol/Furosemida/Captopril
64		Captopril
65	30	Captopril/Furosemida/Nifedipina/Cetoconazol
66	8	Captopril
67	8	Captopril
68	7	Captopril
69	8	
70	1	Captopril
71	5	
72	4	Nifedipina/Captopril
73		Captopril/Cetoconazol/Espironolactona/Furosemida/Nifedipina
74	9	Captopril/Nifedipina
75		
76	480	Captopril/Furosemida
77	60	
78	15	
79	30	Captopril
80	1	
81	30	Espironolactona/Furosemida/Captopril
82	120	
83		Espironolactona/a-metildopa//Hidroclorotiazida/Nifedipina
84	180	Captopril
85		
86	17	Propanolol/Captopril
87		Captopril/Propanolol
88		
89		Captopril
90	60	
91		Captopril/Furosemida/Cetoconazol
92		
93		Captopril
94	1	Captopril
95	510	Captopril
96	30	Captopril
97	60	Captopril
98	9	Captopril

conclusão

NÚMERO	PERSIST. HAS (dias)	TRATAMENTO HAS
99	30	Captopril
100	45	
101	240	Captopril
102	5	
103	45	Captopril/Furosemida/Cetoconazol
104	4	
105		Captopril/Furosemida/Espironolactona
106	45	Captopril/Furosemida
107	5	
108	8	
109		Captopril

ANEXO 1**TERMO DE APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
EM SERES HUMANOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS/UFPR**



CEP/HC/UFPR



10 Anos

Curitiba, 02 de julho de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)
Mariana Carla Schmitt
Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE TUMOR DE CORTEX ADRENAL: ANÁLISE DE 136 PACIENTES**", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 26 de junho de 2007. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0139.0.208.000-07
Registro CEP: 1467.132/2007-06
Instituição: Hospital de Clínicas da UFPR

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 02 de janeiro de 2008.

Atenciosamente,

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2

NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL PARA MENINOS

POR IDADE E PERCENTIL DE ESTATURA

continua

IDADE	PERCENTIL PA	PAS, mmHg							PAD, mmHg						
		Percentil de Estatura							Percentil de Estatura						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	80	81	83	85	87	88	89	34	35	36	37	38	39	39
	90	94	95	97	99	100	102	103	49	50	51	52	53	53	54
	95	98	99	101	103	104	106	106	54	54	55	56	57	58	58
	99	105	106	108	110	112	113	114	61	62	63	64	65	66	66
2	50	84	85	87	88	90	92	92	39	40	41	42	43	44	44
	90	97	99	100	102	104	105	106	54	55	56	57	58	58	59
	95	101	102	104	106	108	109	110	59	59	60	61	62	63	63
	99	109	110	111	113	115	117	117	66	67	68	69	70	71	71
3	50	86	87	89	91	93	94	95	44	44	45	46	47	48	48
	90	100	101	103	105	107	108	109	59	59	60	61	62	63	63
	95	104	105	107	109	110	112	113	63	63	64	65	66	67	67
	99	111	112	114	116	118	119	120	71	71	72	73	74	75	75
4	50	88	89	91	93	95	96	97	47	48	49	50	51	51	52
	90	102	103	105	107	109	110	111	62	63	64	65	66	66	67
	95	106	107	109	111	112	114	115	66	67	68	69	70	71	71
	99	113	114	116	118	120	121	122	74	75	76	77	78	78	79
5	50	90	91	93	95	96	98	98	50	51	52	53	54	55	55
	90	104	105	106	108	110	111	112	65	66	67	68	69	69	70
	95	108	109	110	112	114	115	116	69	70	71	72	73	74	74
	99	115	116	118	120	121	123	123	77	78	79	80	81	81	82
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50	96	97	98	100	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

conclusão

IDADE	PERCENTIL PA	PAS, mmHg							PAD, mmHg						
		Percentil de Estatura							Percentil de Estatura						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	62	63	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50	106	103	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	91	93
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

FONTE: NHBPEP WORKING GROUP..., 2004

ANEXO 3

NÍVEIS DE PRESSÃO ARTERIAL PARA MENINAS

POR IDADE E PERCENTIL DE ESTATURA

continua

IDADE	PERCENTIL PA	PAS, mmHg							PAD, mmHg						
		Percentil de Estatura							Percentil de Estatura						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
1	50	83	84	85	86	88	89	90	38	39	39	40	41	41	42
	90	97	97	98	100	101	102	103	52	53	53	54	55	55	56
	95	100	101	102	104	105	106	107	56	57	57	58	59	59	60
	99	108	108	109	111	112	113	144	64	64	65	65	66	67	67
2	50	85	85	87	88	89	91	91	43	44	44	45	46	46	47
	90	98	99	100	101	103	104	105	57	58	58	59	60	61	61
	95	102	103	104	105	107	108	109	61	62	62	63	64	65	65
	99	109	110	111	112	114	115	116	69	69	70	70	71	72	72
3	50	86	87	88	89	91	92	93	47	48	48	49	50	50	51
	90	100	100	102	103	104	106	106	61	62	62	63	64	64	65
	95	104	104	105	107	108	109	110	65	66	66	67	68	68	69
	99	111	111	113	114	115	116	117	73	73	74	74	75	76	76
4	50	88	88	90	91	92	94	94	50	50	51	52	52	53	54
	90	101	102	103	104	106	107	108	64	64	65	66	67	67	68
	95	105	106	107	108	110	111	112	68	68	69	70	71	71	72
	99	112	113	114	115	117	118	119	76	76	76	77	78	79	79
5	50	89	90	91	93	94	95	96	52	53	53	54	55	55	56
	90	103	103	105	106	107	109	109	66	67	67	68	69	69	70
	95	107	107	108	110	111	112	113	70	71	71	72	73	73	74
	99	114	114	116	117	118	120	120	78	78	79	79	80	81	81
6	50	91	92	93	94	96	97	98	54	54	55	56	56	57	58
	90	104	105	106	108	109	110	111	68	68	69	70	70	71	72
	95	108	109	110	111	113	114	115	72	72	73	74	74	75	76
	99	115	116	117	119	120	121	122	80	80	80	81	82	83	83
7	50	93	93	95	96	97	99	99	55	56	56	57	58	58	59
	90	106	107	108	109	111	112	113	69	70	70	71	72	72	73
	95	110	111	112	113	115	116	116	73	74	74	75	76	76	77
	99	117	118	119	120	122	123	124	81	81	82	82	83	84	84
8	50	95	95	96	98	99	100	101	57	57	57	58	59	60	60
	90	108	109	110	111	113	114	114	71	71	71	72	73	74	74
	95	112	112	114	115	116	118	118	75	75	75	76	77	78	78
	99	119	120	121	122	123	125	125	82	82	83	83	84	85	86
9	50	96	97	98	110	101	102	103	58	58	58	59	60	61	61
	90	110	110	112	113	114	116	116	72	72	72	73	74	75	75
	95	114	114	115	117	118	119	120	76	76	76	77	78	79	79
	99	121	121	123	124	125	127	127	83	83	84	84	85	86	87
10	50	98	99	100	102	103	104	105	59	59	59	60	61	62	62
	90	112	112	114	115	116	118	118	73	73	73	74	75	76	76
	95	116	116	117	119	120	121	122	77	77	77	78	79	80	80
	99	123	123	125	126	127	129	129	84	84	85	86	86	87	88

conclusão

IDADE	PERCENTIL PA	PAS, mmHg							PAD, mmHg						
		Percentil de Estatura							Percentil de Estatura						
		5	10	25	50	75	90	95	5	10	25	50	75	90	95
11	50	100	101	102	103	105	106	107	60	60	60	61	63	63	63
	90	114	114	116	117	118	119	120	74	74	74	75	76	77	77
	95	118	118	119	121	122	123	124	78	78	78	79	80	81	81
	99	125	125	126	128	129	130	131	85	85	86	87	87	88	89
12	50	102	103	104	105	107	108	109	61	61	61	62	63	64	64
	90	116	116	117	119	120	121	122	75	75	75	76	77	78	78
	95	119	120	121	123	124	125	126	79	79	79	80	81	82	82
	99	127	127	128	130	131	132	133	86	86	87	88	88	89	90
13	50	104	105	106	107	109	110	110	62	62	62	63	64	65	65
	90	117	118	119	121	122	123	124	76	76	76	77	78	79	79
	95	121	122	123	124	126	127	128	80	80	80	81	82	83	83
	99	128	129	130	132	133	134	135	87	87	88	89	89	90	91
14	50	106	106	107	109	110	111	112	63	63	63	64	65	66	66
	90	119	120	121	122	124	125	125	77	77	77	78	79	80	80
	95	123	123	125	126	127	129	129	81	81	81	82	83	84	84
	99	130	131	132	133	135	136	136	88	88	89	90	90	91	92
15	50	107	108	109	110	111	113	113	64	64	64	65	66	67	67
	90	120	121	122	123	125	126	127	78	78	78	79	80	81	81
	95	124	125	126	127	129	130	131	82	82	82	83	84	85	85
	99	131	132	133	134	136	137	138	89	89	90	91	91	92	93
16	50	108	108	110	111	112	114	114	64	64	65	66	66	67	68
	90	121	122	123	124	126	127	128	78	78	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	128	130	131	132	82	82	83	84	85	85	86
	99	132	133	134	135	137	138	139	90	90	90	91	92	93	93
17	50	108	109	110	111	113	114	115	64	65	65	66	67	67	68
	90	122	122	123	125	126	127	128	78	79	79	80	81	81	82
	95	125	126	127	129	130	131	132	82	83	83	84	85	85	86
	99	133	133	134	136	137	138	139	90	90	91	91	92	93	93

FONTE: NHBPEP WORKING GROUP..., 2004